

(19)

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 502 314 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
20.05.1998 Patentblatt 1998/21

(21) Anmeldenummer: 92101579.8

(22) Anmeldetag: 31.01.1992

(51) Int Cl. 6: C07D 235/08, A61K 31/415,
C07D 401/04, C07D 403/04,
C07D 403/10, C07D 401/14,
C07D 403/14, C07D 471/04,
C07D 487/04, C07D 513/04

(54) **Benzimidazole, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung**

Benzimidazol derivatives, medicaments containing them and process for their preparation

Benzimidazoles, médicaments les contenant et procédé pour leur préparation

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL PT SE

(30) Priorität: 06.02.1991 DE 4103492
25.05.1991 DE 4117121
16.11.1991 DE 4137812

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
09.09.1992 Patentblatt 1992/37

(73) Patentinhaber: Dr. Karl Thomas GmbH
D-88397 Biberach (DE)

(72) Erfinder:
• Hauel, Norbert, Dr. Dipl.-Chem.
W-7951 Eberhardzell (DE)
• Narr, Berthold, Dr. Dipl.-Chem.
W-7950 Biberach 1 (DE)
• Ries, Uwe, Dr. Dipl.-Chem.
W-7950 Biberach 1 (DE)
• van Meel, Jacques, Dr.
W-7951 Mittelbiberach (DE)

• Wienen, Wolfgang, Dr. Dipl.-Biol.
W-7951 Äpfingen (DE)
• Entzeroth, Michael, Dr. Dipl.-Chem.
W-7951 Warthausen (DE)

(74) Vertreter: Laudien, Dieter, Dr.
c/o Boehringer Ingelheim GmbH
55216 Ingelheim (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
EP-A- 392 317 EP-A- 399 731
EP-A- 399 732 EP-A- 400 835
EP-A- 400 974 EP-A- 420 237
EP-A- 459 136 EP-A- 468 470
US-A- 4 880 804

Bemerkungen:

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

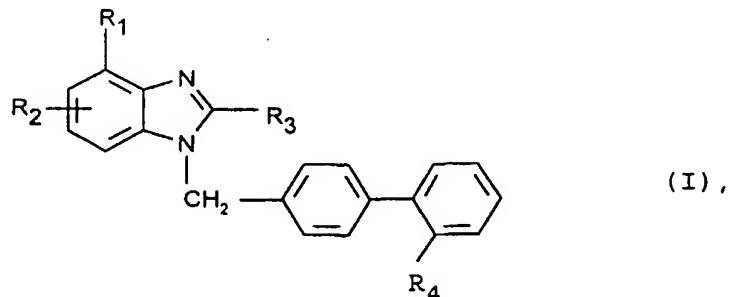
EP 0 502 314 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

In den Europäischen Offenlegungsschriften 0,468,470, 0,459,136 und 0,420,237, welche nur teilweise eine Vorveröffentlichung darstellen, sowie in der EP-A-0,400,835, EP-A-0,399,732 und US-A-4,880,804 werden bereits Benzimidazole, welche Angiotensin-II-Antagonisten darstellen, beschrieben.

Es wurde nun gefunden, daß die neuen Benzimidazole der allgemeinen Formel



wobei sich diese von den in den vorstehend erwähnten Offenlegungsschriften beschriebenen Benzimidazolen immer durch den Rest R_2 unterscheiden sowie die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_2 eine Pyridyl- oder Imidazolylgruppe bedeutet, eine Auswahl aus der EP-A-0,400,835 darstellen, noch wertvollere Angiotensin-II-Antagonisten als die literaturbekannten darstellen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die neuen Benzimidazole der obigen allgemeinen Formel I und deren Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

30 In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R_1 ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Fluormethyl-, Difluormethyl- oder Trifluormethylgruppe,

35 R_2 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituierte 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkylenimino- oder Alkenyleniminogruppe, in welcher eine Methylenegruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

40 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl- oder Phenylgruppe monooder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

45 eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe substituierte Benzimidazol-2-yl- oder 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern einer der vorstehend erwähnten Benzimidazolgruppen zusätzlich durch ein Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann, eine Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-, Purin-8-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl-gruppe,

50 eine Pyridylgruppe oder

eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkyl- oder Benzylgruppe über ein Kohlenstoffatom gebundene Imidazolylgruppe,

55 welche zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe substituiert sein kann,

R_3 eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und

5 R_4 eine Carboxy- oder IH-Tetrazolylgruppe,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, ein vorstehend erwähnter Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome sowie ein vorstehend erwähnter Cycloalkylteil jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann.

10 Für die bei der Definition der Reste R_1 bis R_3 eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise für

R_1 die Bedeutung des Fluor-, Chlor- oder Bromatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Fluormethyl-, Difluormethyl- oder Trifluormethylgruppe,

15 R_2 die der 2-Oxo-pyrrolidino-, 2-Oxo-piperidino-, 2-Oxo-hexamethylenimino-, Propansultam-1-yl-, Butansultam-1-yl-, Pentansultam-1-yl-, Maleinsäureimido-, 2-Methyl-maleinsäureimido-, 2-Phenyl-maleinsäureimido-, 2-Methyl-3-phenyl-maleinsäureimido-, Pyridin-2-yl-, 4-Methyl-imidazol-2-yl-, 1-Methyl-imidazol-4-yl-, 1-Methyl-imidazol-5-yl-, 1-Benzyl-imidazol-4-yl-, 1-Benzyl-imidazol-5-yl-, 1,2-Dimethyl-imidazol-4-yl-, 1,2-Di-methyl-imidazol-5-yl-, 1-Benzyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-Benzyl-2-methyl-imidazol-5-yl-, Benzimidazol-2-yl-, 1-Methylbenzimidazol-2-yl-, 1-Ethyl-benzimidazol-2-yl-, 1-n-Propyl-benzimidazol-2-yl-, 1-Isopropyl-benzimidazol-2-yl-, 1-n-Butyl-benzimidazol-2-yl-, 1-Isobutyl-benzimidazol-2-yl-, 1-n-Pentyl-benzimidazol-2-yl-, 1-n-Hexyl-benzimidazol-2-yl-, 1-Cyclopropyl-benzimidazol-2-yl-, 1-Cyclobutyl-benzimidazol-2-yl-, 1-Cyclopentyl-benzimidazol-2-yl-, 1-Cyclohexyl-benzimidazol-2-yl-, 5-Methyl-benzimidazol-2-yl-, 1,5-Dimethyl-benzimidazol-2-yl-, 1,6-Dimethyl-benzimidazol-2-yl-, 1,4-Dimethyl-benzimidazol-2-yl-, 5-Fluor-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 6-Fluor-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 20 5-Trifluormethyl-benzimidazol-2-yl-, 5-Trifluormethyl-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol-2-yl-, 4,5,6,7-Tetrahydro-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 4,5,6,7-Tetrahydro-1-ethylbenzimidazol-2-yl-, 4,5,6,7-Tetrahydro-1-n-butyl-benzimidazol-2-yl-, 4,5,6,7-Tetrahydro-1-n-hexyl-benzimidazol-2-yl-, 4,5,6,7-Tetrahydro-1-cyclopropyl-benzimidazol-2-yl-, 4,5,6,7-Tetrahydro-1-cyclohexyl-benzimidazol-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, ...

25 R_3 die der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Bu-yl-, Isobutyl-, tert.Butyl-, n-Pentyl-, 1-Methyl-butyl-, 2-Methyl-butyl-, 3-Methyl-butyl-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl- oder Cyclopentylgruppe in Betracht.

30 Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_1 ein Chloratom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Trifluormethylgruppe,

35 R_2 eine 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

40 eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe substituierte Benzimidazol-2-yl- oder 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern einer der vorstehend erwähnten Benzimidazolgruppen zusätzlich durch ein Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann, eine Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]-pyrimidin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]-pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-, Purin-8-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl-oder Imidazo [4,5-d]pyridazin-2-yl-gruppe,

45 eine Pyridylgruppe oder

50 eine in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Benzylgruppe substituierte Imidazol-4-yl-gruppe, welche zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

55 R_3 eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und

R_4 eine Carboxy- oder IH-Tetrazolylgruppe bedeuten,

und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R₁ eine Methylgruppe oder ein Chloratom,

5 R₂ eine 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylenegruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

10 eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Benzimidazol-2-yl- oder 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern einer der vorstehend erwähnten Benzimidazolgruppen zusätzlich durch ein Fluoratom substituiert sein kann, eine Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 15 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]- pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl- oder Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-gruppe oder

eine in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Imidazol-4-yl-gruppe,

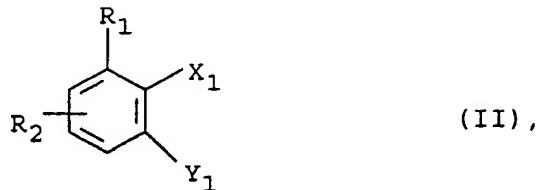
15 R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und

20 R₄ eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe bedeuten,

und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

25 Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen nach folgenden Verfahren:

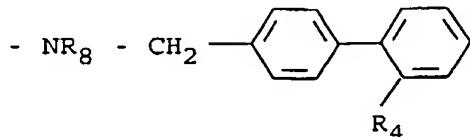
a) Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



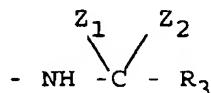
in der

40 R₁ und R₂ wie eingangs definiert sind,

einer der Reste X₁ oder Y₁ eine Gruppe der allgemeinen Formel



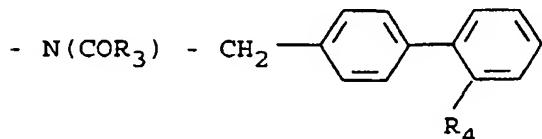
50 und der andere der Reste X₁ oder Y₁ eine Gruppe der allgemeinen Formel



darstellen, wobei

R_3 und R_4 wie eingangs definiert sind,
 R_8 ein Wasserstoffatom oder eine R_3CO -Gruppe, wobei R_3 wie vorstehend erwähnt definiert ist,
 Z_1 und Z_2 , die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder gegebenenfalls durch niedere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder
5 Z_1 und Z_2 , zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkyldioxyoder Alkyldithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei jedoch einer der Reste X_1 oder Y_1 eine Gruppe der allgemeinen Formel

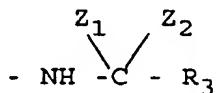
10



15

oder

20



25

darstellen muß, und gegebenenfalls Reduktion eines so erhaltenen entsprechenden N-Oxids.

Die Cyclisierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Ethanol, Isopropanol, Eisessig, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylool, Glycol, Glycolmonomethylether, Diethyenglycoldimethylether, Sulfolan, Dimethylformamid, Tetralin oder in einem Überschuß des zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel II verwendeten Acylierungsmittel, z.B. in dem entsprechenden Nitril, Anhydrid, Säurehalogenid, Ester oder Amid, beispielsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Essigsäureanhydrid oder gegebenenfalls auch in Gegenwart einer Base wie Kaliumäthylat oder Kaliumtert.butylat durchgeführt. Die Cyclisierung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel und/oder Kondensationsmittel durchgeführt werden.

35

Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung jedoch in der Weise durchgeführt, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel II im Reaktionsgemisch durch Reduktion einer entsprechenden o-Nitro-aminoverbindung gegebenenfalls in Gegenwart einer Carbonsäure der allgemeinen Formel R_3COOH oder durch Acylierung einer entsprechenden o-Diaminoverbindung hergestellt wird. Bei Abbruch der Reduktion der Nitrogruppe auf der Hydroxylaminstufe erhält man bei der anschließenden Cyclisierung das N-Oxid einer Verbindung der allgemeinen Formel I. Das so erhaltene N-Oxid wird anschließend mittels Reduktion in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt.

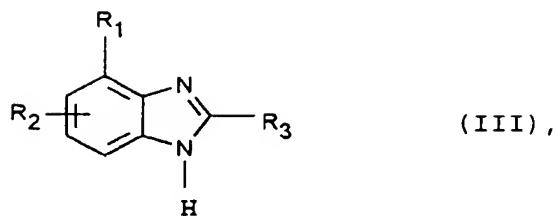
40

Die anschließende Reduktion des erhaltenen N-Oxids der Formel I wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser-/Äthanol, Methanol, Eisessig, Essigsäureäthylester oder Dimethylformamid mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure, mit Salzen wie Eisen-(II)sulfat, Zinn(II)chlorid oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur durchgeführt.

b) Umsetzung eines Benzimidazols der allgemeinen Formel

50

55

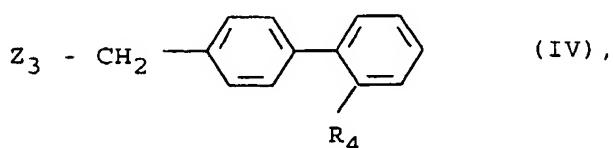


10

in der

R₁ bis R₃ wie eingangs definiert sind, mit einer Biphenylverbindung der allgemeinen Formel

15



20

in der

R₄ wie eingangs definiert ist und25 Z₃ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder eine substituierte Sulfonyloxygruppe, z.B. eine Methansulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, darstellt.

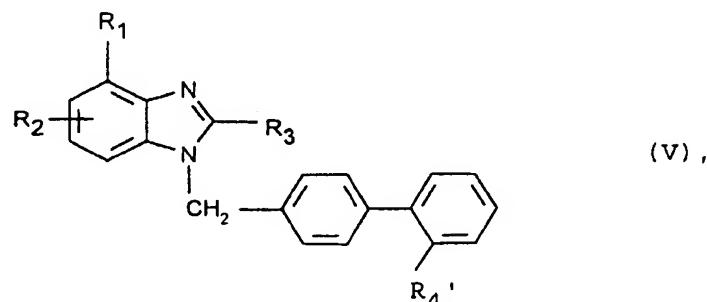
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Benzol gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Kalium-tert.30 butylat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden können, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50°C, durchgeführt.

Bei der Umsetzung erhält man vorzugsweise ein Gemisch der 1- und 3-Isomeren, welches gewünschtenfalls anschließend, vorzugsweise chromatographisch unter Verwendung eines Trägers wie Kieselgel oder Aluminium-oxid, in das entsprechende 1- und 3-Isomere aufgetrennt wird.

35 c) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine Carboxygruppe darstellt:

Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel

40



45 in der

R₁ bis R₃ wie eingangs definiert sind und50 R₄' eine mittels Hydrolyse, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe darstellen.

Beispielsweise können funktionelle Derivate der Carboxygruppe wie deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thiolester, Orthoester, Iminoäther, Amidine oder Anhydride, die Nitrilgruppe oder die Tetrazolylgrup-

pe mittels Hydrolyse in eine Carboxygruppe, Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert. Butylester, mittels Thermolyse in eine Carboxygruppe und Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylester, mittels Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe übergeführt werden.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt. Bei der Hydrolyse in Gegenwart einer organischen Säuren wie Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure können gegebenenfalls vorhandene alkoholische Hydroxygruppen gleichzeitig in eine entsprechende Acyloxygruppe wie die Trifluoracetoxylgruppe übergeführt werden.

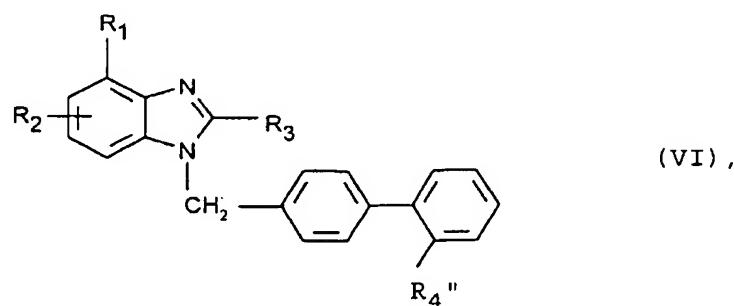
Bedeutet R_4' in einer Verbindung der allgemeinen Formel V eine Cyano- oder Aminocarbonylgruppe, so können diese Gruppen auch mit einem Nitrit, z.B. Natriumnitrit, in Gegenwart einer Säure wie Schwefelsäure, wobei diese zweckmäßigerweise gleichzeitig als Lösungsmittel verwendet wird, bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C in die Carboxygruppe übergeführt werden.

Bedeutet R_4' in einer Verbindung der allgemeinen Formel V beispielsweise die tert. Butyloxycarbonylgruppe, so kann die tert.-Butylgruppe auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfinsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40°C und 100°C, abgespalten werden.

Bedeutet R_4' in einer Verbindung der allgemeinen Formel V beispielsweise die Benzyloxycarbonylgruppe, so kann die Benzylgruppe auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Äthanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureäthylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden. Bei der Hydrogenolyse können gleichzeitig andere Reste, z.B. eine Nitrogruppe zur Aminogruppe, eine Benzyloxygruppe zur Hydroxygruppe, eine Vinylidengruppe zur entsprechenden Alkylidengruppe oder eine Zimtsäuregruppe zur entsprechenden Phenyl-propionsäuregruppe, mitreduziert oder durch Wasserstoffatome, z.B. ein Halogenatom durch ein Wasserstoffatom, ersetzt werden.

d) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellt:

Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

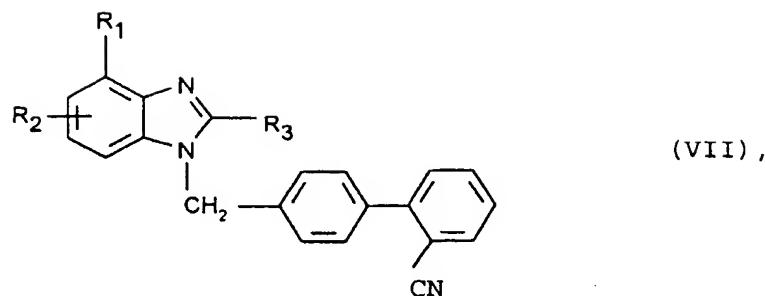
R_1 , R_2 und R_3 wie eingangs definiert sind und

R_4'' eine in 1- oder 3-Stellung durch einen Schutzrest geschützte 1H-Tetrazolylgruppe darstellt.

Als Schutzrest kommt beispielsweise die Triphenylmethyl-, Tributylzinn- oder Triphenylzinngruppe in Betracht.

Die Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines Halogenwasserstoffes, vorzugsweise in Gegenwart von Chlorwasserstoff, in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder alkoholischem Ammoniak in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Methanol, Methanol/Ammoniak, Ethanol oder Isopropanol bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, oder auch, falls die Umsetzung in Gegenwart von alkoholischem Ammoniak durchgeführt wird, bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 100 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 120 und 140°C. e) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



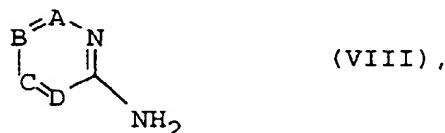
in der

R₁ bis R₃ wie eingangs definiert sind, mit Stickstoffwasserstoffsäure oder deren Salzen.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 80 und 150°C, vorzugsweise bei 125°C, durchgeführt. Hierbei wird zweckmäßigerweise entweder die Stickstoffwasserstoffsäure während der Umsetzung aus einem Alkaliazid, z.B. aus Natriumazid, in Gegenwart einer schwachen Säure wie Ammoniumchlorid freigesetzt oder das im Reaktionsgemisch bei der Umsetzung mit einem Salz der Stickstoffwasserstoffsäure, vorzugsweise mit Aluminiumazid oder Tributylzinnazid, welche außerdem zweckmäßigerweise im Reaktionsgemisch durch Umsetzung von Aluminiumchlorid oder Tributylzinnchlorid mit einem Alkaliazid wie Natriumazid hergestellt werden, erhältene Tetrazolidsalz anschließend durch Ansäuern mit einer verdünnten Säure wie 2N Salzsäure oder 2N Schwefelsäure freigesetzt.

I) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine der eingangs erwähnten Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-gruppen darstellt:

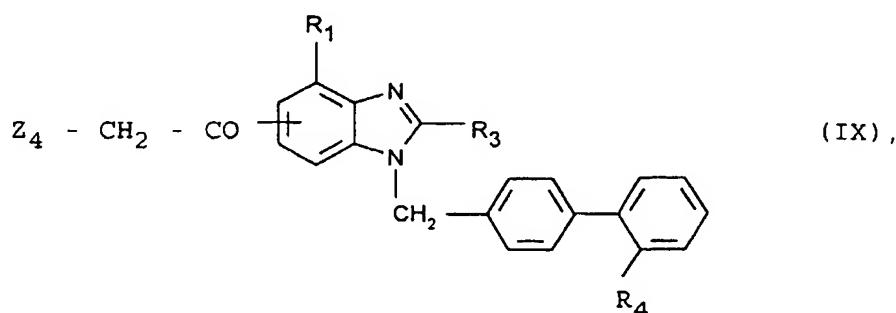
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

einer der Reste A, B, C oder D eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom und

die übrigen der Reste A, B, C oder D Methingruppen oder A und B jeweils eine Methingruppe und die -C=D-Gruppe ein Schwefelatom bedeuten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₁, R₃ und R₄ wie eingangs definiert sind undZ₄ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellt.

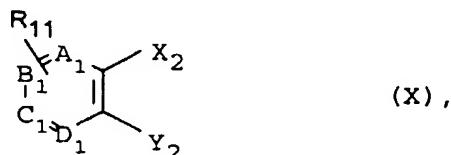
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Ethanol,

Isopropanol, Benzol, Glykol, Glykolmonomethylether, Dimethylformamid oder Dioxan beispielsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

5 g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine der eingangs erwähnten Benzimidazol-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl-, Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl- oder Purin-8-yl-gruppen darstellt:

Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

10

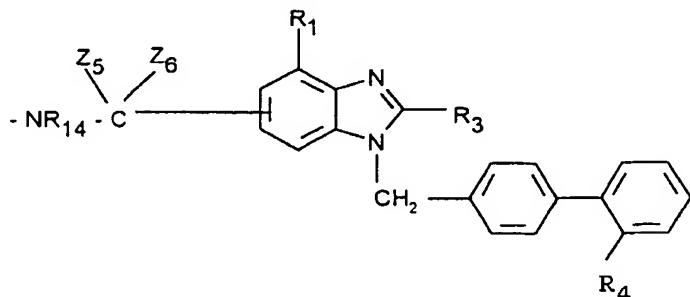


15

in der
null, einer oder zwei der Reste A₁, B₁, C₁ oder D₁ ein Stickstoffatom und
die verbleibenden Reste der Reste A₁, B₁, C₁ oder D₁ Methingruppen sowie
20 R₁₁ ein Wasserstoff- oder Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe,
einer der Reste X₂ oder Y₂ eine R₁₃-NH-Gruppe und der andere der Reste X₂ oder Y₂ eine Gruppe der allgemeinen
Formel

25

30



35

darstellen, wobei R₁, R₃ und R₄ wie eingangs definiert sind, einer der Reste R₁₃ oder R₁₄ ein Wasserstoffatom und der andere der Reste R₁₃ oder R₁₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen,
40 Z₅ und Z₆, die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder gegebenenfalls durch niedere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder
Z₅ und Z₆, zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxyoder Alkylendithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, und gegebenenfalls anschließende Reduktion eines so erhaltenen entsprechenden
45 N-Oxids und gegebenenfalls anschließende Hydrolyse.

50

55

Die Cyclisierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Ethanol, Isopropanol, Eisessig, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol, Glycol, Glykolmonomethylether, Diethylenglycoldimethylether, Sulfolan, Dimethylformamid, Tetralin oder in einem Überschuß des zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel X verwendeten Acylierungsmittel, z.B. in dem entsprechenden Nitril, Anhydrid, Säurehalogenid, Ester oder Amid, beispielsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Essigsäureanhydrid oder gegebenenfalls auch in Gegenwart einer Base wie Kaliummethylat oder Kaliumtert.-butylat durchgeführt. Die Cyclisierung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel und/oder Kondensationsmittel durchgeführt werden.

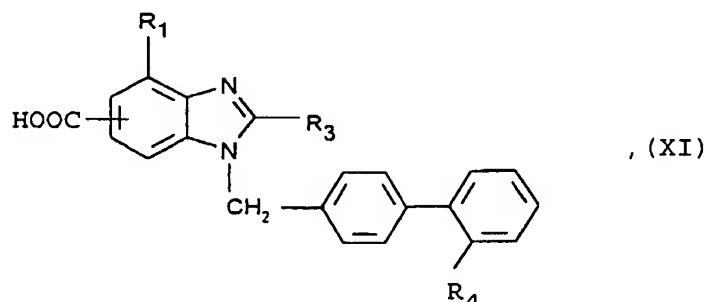
Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung jedoch in der Weise durchgeführt, daß eine Verbindung der allgemeinen

Formel X im Reaktionsgemisch durch Reduktion einer entsprechenden o-Nitroaminoverbindung gegebenenfalls in Gegenwart einer Carbonsäure der allgemeinen Formel

5

10

15



in der

R₁, R₃ und R₄ wie eingangs definiert sind, oder durch Acylierung einer entsprechenden o-Diaminoverbindung mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel XI hergestellt wird.

Bei Abbruch der Reduktion der Nitrogruppe auf der Hydroxylamininstufe erhält man bei der anschließenden Cyclisierung das N-Oxid einer Verbindung der allgemeinen Formel I. Das so erhaltene N-Oxid wird anschließend mittels Reduktion in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt.

Die anschließende Reduktion eines so erhaltenen N-Oxids wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser,

Wasser/Äthanol, Methanol, Eisessig, Essigsäureäthylester oder Dimethylformamid mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die anschließende Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt. Bei der Hydrolyse in Gegenwart einer organischen Säuren wie Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure können gegebenenfalls vorhandene alkoholische Hydroxygruppen gleichzeitig in eine entsprechende Acyloxygruppe wie die Trifluoracetoxygruppe übergeführt werden.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Abspaltung eines Benzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureäthylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Ein so erhaltenes Isomerengemisch einer Verbindung der allgemeinen Formel I kann gewünschtenfalls vorzugsweise chromatographisch unter Verwendung eines Trägers wie Kieselgel oder Aluminiumoxid getrennt werden.

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Säureadditionssalze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure

re in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, falls diese eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als 5 Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Äthanolamin, Diäthanolamin und Triäthanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XI sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren.

So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel II durch Alkylierung einer entsprechenden 10 o-Amino-nitroverbindung und anschließende Reduktion der Nitrogruppe.

Eine als Ausgangsstoffe verwendete Verbindung der allgemeinen Formeln III, V, VI, VII, IX oder X erhält man durch 15 Acylierung eines entsprechenden o-Phenyldiamins oder einer entsprechenden o-Amino-nitroverbindung, anschließender Reduktion der Nitrogruppe und anschließender Cyclisierung einer so erhaltenen o-Diaminophenylverbindung und gegebenenfalls anschließender Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes oder durch Cyclisierung eines entsprechend substituierten Benzimidazols mit einem entsprechenden Amin oder durch NH-Alkylierung eines entsprechenden 1H-Benzimidazols, wobei das so erhaltene Isomerengemisch anschließend mittels üblicher Methoden, z.B. mittels Chromatographie, aufgetrennt werden kann. Die vorstehend erwähnten Ausgangsverbindungen werden teilweise in der EP-A-0 392 317 beschrieben.

Beispielsweise erhält man 2-n-Propyl-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-3H-benzimidazol durch Umsetzung von p-Amino-acetophenon mit Buttersäurechlorid, anschließender Nitrierung, Bromierung, Ringschluß mit 2-Aminopyridin zu dem 6-n-Butanoylamido-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-nitrobenzol, anschließend nach Reduktion der Nitrogruppe mittels Cyclisierung in die gewünschte Verbindung übergeführt wird oder

2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol durch Nitrierung von 3-Methyl-4-n-butanoyleamido-benzoësäuremethylester, anschließender Reduktion der Nitrogruppe und Cyclisierung zu 2-n-Butyl-4-methyl-25 6-methoxycarbonyl-1H-benzimidazol, welches anschließend mit 2-Methylamino-anilin unter Cyclisierung in die gewünschte Verbindung übergeführt wird.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Sie stellen Angiotensin-Antagonisten, insbesondere Angiotensin-II-Antagonisten, dar.

30 Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

35 B = 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

C = 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

40 D = 4'-[2-n-Butyl-6-(2,3-dimethylmaleinsäureimino)-4-methylbenzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-
semihydrat,

E = 4'-(2-Cyclopropyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

45 F = 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-5-fluor-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbon-
säure,

G = 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphe-
nyl,

50 H = 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-
2-carbonsäure,

I = 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-te-
trazol-5-yl)-biphenyl,

55 J = 4'-(2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrahol-5-yl)-biphenyl-
hydrochlorid und

K = 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

5 Methodenbeschreibung Angiotensin II-Rezeptorbindung

Das Gewebe (Rattenlunge) wird in Tris-Puffer (50 mMol Tris, 150 mMol NaCl, 5 mMol EDTA, pH 7,40) homogenisiert und zweimal je 20 Min. bei 20.000 x g zentrifugiert. Das endgültige Pellet wird in Inkubations-Puffer (50 mMol Tris, 5 mMol MgCl₂, 0,2 % BSA, pH 7,40) 1:75, bezogen auf das Feuchtgewicht des Gewebes, resuspendiert. Je 0,1 ml Homogenat wird für 60 Min. bei 37°C mit 50 pM [¹²⁵I]-Angiotensin II (NEN, Dreieich, FRG) und steigenden Konzentrationen der Testsubstanz in einem Gesamtvolumen von 0,25 ml inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch Glasfiber-Filtermatten beendet. Die Filter werden je 4 ml eiskaltem Puffer (25 mMol Tris, 2,5 mMol MgCl₂, 0,1 % BSA, pH 7,40) gewaschen. Die gebundene Radioaktivität wird in einem GammaCounter ermittelt. Aus der Dosis-Wirkungskurve wird der entsprechende IC₅₀-Wert ermittelt.

15 Die Substanzen A bis K zeigen in dem beschriebenen Test folgende IC₅₀-Werte:

Substanz	IC ₅₀ [nM]
A	3,7
B	14,0
C	1,2
D	20,0
E	12,0
F	26,0
G	3,4
H	1,2
I	1,7
J	20,0
K	7,8

20 Zusätzlich wurden die Verbindungen A, B, C, D, E und G an wachen, renal hypertensiven Ratten auf ihre Wirkung nach oraler Gabe nach literaturbekannten Methoden getestet. Bei einer Dosis von 10 mg/kg zeigten diese Verbindungen eine blutdrucksenkende Wirkung.

25 Des Weiteren konnten bei der Applikation der vorstehenden Verbindungen bis zu einer Dosis von 30 mg/kg i.v. keine toxischen Nebenwirkungen, z.B. keine negativ inotrope Wirkung und keine Herzrhythmusstörungen, beobachtet werden. Die Verbindungen sind demnach gut verträglich.

30 Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung der Hypertonie und Herzinsuffizienz, ferner zur Behandlung ischämischer peripherer Durchblutungsstörungen, der myokardialen Ischämie (Angina), zur Prävention der Herzinsuffizienzprogression nach Myokard-Infarkt, zur Behandlung der diabetischen Nephropathie, des Glaukoms, von gastrointestinalen Erkrankungen 35 und Blasenerkrankungen.

40 Weiterhin eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung pulmonaler Erkrankungen, z.B. von Lungenödemen und der chronischen Bronchitis, zur Prävention von arterieller Re-Stenosis nach Angioplastie, von Verdickungen der Gefäßwand nach Gefäßoperationen, der Arteriosklerose und der diabetischen Angiopathie. Auf Grund der Beeinflussung der Acetylcholin- und Dopamin-Freisetzung durch Angiotensin 45 im Gehirn eignen sich die neuen Angiotensin-Antagonisten auch zur Behebung zentralnervöser Störungen, z.B. von Depressionen, der Alzheimer'schen Krankheit, des Parkinson-Syndroms, der Bulimie, sowie von Störungen kognitiver Funktionen.

50 Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung am Erwachsenen erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßig- 55 gerweise bei intravenöser Gabe 20 bis 100 mg, vorzugsweise 30 bis 70 mg, und bei oraler Gabe 50 bis 200 mg, vorzugsweise 75 bis 150 mg, jeweils 1 bis 3 x täglich. Hierzu lassen sich die erfundungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie z.B. Blutdrucksenker, Diuretika und/oder Kalzium-Antagonisten, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen

und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, 5 Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen beispielsweise Bendroflumethiazid, Chlorthiazid, Hydrochlorthiazid, Spironolacton, Benzthiazid, Cyclothiazid, Ethacrinsäure, Furosemid, Metoprolol, Prazosin, Atenolol, Propranolol, (Di)hydralazin-hydrochlorid, Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Nisoldipin und Nitrendipin in Betracht. Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 10 15 bis 200 mg Hydrochlorthiazid, 125 bis 2000 mg Chlorthiazid, 15 bis 200 mg Ethacrinsäure, 5 bis 80 mg Furosemid, 20 bis 480 mg Propranolol, 5 bis 60 mg Felodipin, 5 bis 60 mg Nifedipin oder 5 bis 60 mg Nitrendipin.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

15 Beispiel A

4'-[[2-n-Butyl-7-[5-(imidazol-1-yl)-pentyloxy]-4-methylbenzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-hydrat

20 0,7 g (1,15 mMol) 4'-[[2-n-Butyl-7-[5-(imidazol-1-yl)-pentyloxy]-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester werden in 35 ml Methylenechlorid gelöst, 5 ml Trifluoressigsäure zugefügt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnt mit Methylenchlorid und schüttelt mit Wasser und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung aus. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063-0,02 mm, Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90: 10:0,1) gereinigt und aus Aceton kristallisiert.

25 Ausbeute: 0,19 g (29,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 185-187°C

$C_{34}H_{38}N_4O_3 \times H_2O$ (550,70)

30	Ber.	C	71,81	H	7,09	N	9,85
	Gef.		72,03		7,19		9,71

Massenspektrum: m/e = M⁺ 550

35 Beispiel 1

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

40 Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Dimethylformamid.

Ausbeute: 63,9 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 261-263°C

$C_{33}H_{30}N_4O_2$ (514,60)

45	Ber.	C	77,02	H	5,87	N	10,89
	Gef.		76,90		5,85		10,99

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

50 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-n-propylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-n-hexylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-cyclopropylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-cyclohexylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Beispiel 24'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

5 Zu einer Lösung von 1,60 g (3,3 mMol) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl in 50 ml Dimethylformamid werden 4,3 g (66 mMol) Natriumazid und 3,5 g (66 mMol) Ammoniumchlorid gegeben und das Gemisch 24 Stunden lang bei 140°C gerührt. Anschließend wird mit Wasser versetzt und der Niederschlag abgesaugt. Das so erhaltene Rohprodukt wird über Kieselgel (300 g Kieselgel, Methylenechlorid + 6 % Ethanol) chromatographisch gereinigt.

10 Ausbeute: 900 mg (51 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 228-230°C
C₃₃H₃₀N₈ (538,70)

Ber.	C	73,58	H	5,61	N	20,80
Gef.		73,48		5,55		20,70

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

20 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-n-hexylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-cyclobutylbenzimidazol-2-yl)benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

25 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-cyclohexylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Beispiel 34'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

30 Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 49,0 % der Theorie,

35 Schmelzpunkt: ab 186°C sintern

C₂₉H₃₁N₇O₂S (541,70)

Ber.	C	64,30	H	5,77	N	18,10	S	5,92
Gef.		64,10		5,39		18,01		5,98

Beispiel 44'-[2-Ethyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-ethyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

45 Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[2-Ethyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 60,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph, ab 194°C sintern

C₂₈H₂₉N₇O₂S (527,70)

Ber.	C	63,74	H	5,54	N	18,58	S	6,08
Gef.		63,83		5,66		18,41		5,82

Beispiel 54'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

5 Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 48,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph, ab 183°C sintern

C₃₀H₃₃N₇O₂S (555,70)

10

Ber.	C	64,84	H	5,99	N	17,64	S	5,77
Gef.		64,53		5,66		17,63		5,55

15

Beispiel 64'-[2-n-Propyl-4-ethyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

20 Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[2-n-Propyl-4-ethyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 27,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph, ab 189°C sintern

C₃₀H₃₃N₇O₂S (555,70)

25

Ber.	C	64,84	H	5,99	N	17,64	S	5,77
Gef.		64,81		5,68		17,87		5,31

Beispiel 74'-[2-Ethyl-4-ethyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

30 Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[2-Ethyl-4-ethyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 39,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph, ab 212°C sintern

C₂₉H₃₁N₇O₂S (541,70)

35

Ber.	C	64,30	H	5,77	N	18,10	S	5,92
Gef.		64,30		5,51		17,99		5,59

40

Beispiel 84'-[2-n-Própyl-4-isopropyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

45 Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[2-n-Própyl-4-isopropyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 22,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph

C₃₁H₃₅N₇O₂S (569,70)

50

Ber.	C	65,35	H	6,19	N	17,21	S	5,63
Gef.		65,13		6,10		17,54		5,40

55

Beispiel 94'-[2-Ethyl-4-isopropyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

5 Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[2-Ethyl-4-isopropyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyanobiphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 24,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph, ab 209°C sintern

C₃₀H₃₃N₇O₂S (555,70)

10

Ber.	C	64,84	H	5,99	N	17,64	S	5,77
Gef.		64,99		5,71		17,43		5,71

15

Beispiel 104'-[2-n-Propyl-4-trifluormethyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

20 Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[2-n-Propyl-4-trifluormethyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid. Ausbeute: 17,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 199-203°C

C₂₉H₂₈F₃N₇O₂S (595,70)

25

Ber.	C	58,48	H	4,74	N	16,46
Gef.		58,28		4,43		16,22

Beispiel 114'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

30 Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylchlorid.

Ausbeute: 48,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 233-235°C

C₃₄H₃₂N₄O₂ (528,70)

35

Ber.	C	77,25	H	6,10	N	10,60
Gef.		77,10		5,98		10,46

40

Beispiel 124'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

45 Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 41,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 235-237°C

C₃₄H₃₂N₈ (552,70)

50

Ber.	C	73,89	H	5,84	N	20,28
Gef.		73,67		5,81		19,93

Analog Beispiel 12 werden folgende Verbindungen erhalten:

55

4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-ethylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-cyclopropylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphe-

nyl

4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-n-pentylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

5 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-cyclopentylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphe-nyl

Beispiel 1310 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 51,0 % der Theorie,

15 Schmelzpunkt: amorph, ab 140°C sintern
C₃₀H₃₁N₇O (505,60)

Ber.	C	71,26	H	6,18	N	19,39
Gef.		71,08		6,22		19,47

20

Beispiel 144'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

25 Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 39,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph, ab 128°C sintern
30 C₃₁H₃₃N₇O (519,70)

Ber.	C	71,65	H	6,40	N	18,87
Gef.		71,44		6,23		18,59

35

Beispiel 154'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt aus 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(2-triphenylmethyl-40 tetrazol-5-yl)-biphenyl durch Abspaltung der Triphenylmethylgruppe mittels methanolischer Salzsäure.

Ausbeute: 51,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph, ab 115°C sintern
C₃₀H₃₁N₇O (505,60)

45

Ber.	C	71,26	H	6,18	N	19,39
Gef.		71,51		6,39		19,09

Beispiel 1650 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.

Ausbeute: 38,0 % der Theorie,

55 Schmelzpunkt: 195-197°C (nach Abdampfen des Lösungsmittels)
Schmelzpunkt: 299-303°C (Methylenechlorid/Ethanol = 20:1)
C₃₂H₂₈N₄O₂ (500,60)

Ber.	C	76,78	H	5,64	N	11,19
Gef.		76,55		5,61		10,87

5 Beispiel 174'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

10 Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid. Ausbeute: 21,0 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: ab 181°C sintern
 C₃₂H₂₈N₈ (524,60)

Ber.	C	73,26	H	5,38	N	21,36
Gef.		73,10		5,24		21,13

Analog Beispiel 17 wird folgende Verbindung erhalten:

20 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenylBeispiel 184'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

25 Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.
 Ausbeute: 51,0 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 194-197°C
 C₃₃H₃₀N₄O₂ (514,60)

Ber.	C	77,02	H	5,88	N	10,89
Gef.		76,81		5,78		10,64

35 Beispiel 194'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

40 Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid. Ausbeute: 26,0 % der Theorie,
 C₃₃H₃₀N₈ (538,60)

Ber.	C	73,58	H	5,61	N	20,80
Gef.		73,39		5,40		20,92

Beispiel 204'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

50 Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.
 Ausbeute: 47 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 224-226°C (nach Abdampfen des Lösungsmittels)
 Schmelzpunkt: 294-297°C (Methylenechlorid/Ethanol = 20:1)
 C₃₁H₂₇N₅O₂ (501,60)

Ber.	C	74,23	H	5,43	N	13,96
Gef.		74,10		5,31		13,66

5 Beispiel 21

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 192-195°C (nach Abdampfen des Lösungsmittels)

Schmelzpunkt: >300°C (Methylenechlorid/Ethanol = 20:1)

C₃₀H₂₆N₄O₂S (506,64)

Ber.	C	71,12	H	5,17	N	11,06	S	6,33
Gef.		70,97		5,19		10,88		6,09

20 Beispiel 22

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 21 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph, ab 196°C sintern

C₃₀H₂₆N₈S (530,67)

Ber.	C	67,90	H	4,94	N	21,12	S	6,04
Gef.		67,77		4,84		21,00		5,87

Beispiel 23

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 28 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 202-205°C

C₃₂H₂₈N₈ (524,64)

Ber.	C	73,26	H	5,38	N	21,36
Gef.		73,01		5,22		21,56

45 Analog Beispiel 23 werden folgende Verbindungen erhalten:

4'-[[2-Ethyl-4-methyl-6-(benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

50 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-n-hexyl-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

55 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-cyclopropyl-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-cyclohexyl-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

phenyl

Beispiel 245 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

10 Schmelzpunkt: 239-242°C

$C_{32}H_{28}N_4O_2$ (500,61)

Ber.	C	76,78	H	5,64	N	11,19
Gef.		76,55		5,60		11,41

15

Analog Beispiel 24 werden folgende Verbindungen erhalten:

4'-[2-Ethyl-4-methyl-6-(benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

20

4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-n-hexyl-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

25

4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-cyclopropyl-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-cyclohexyl-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Beispiel 25

30

4'-[2-n-Butyl-6-(2,3-dimethylmaleinsäureimino)-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-semi-hydrat

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[2-n-Butyl-6-(2,3-di-methylmaleinsäureimino)-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.

35

Ausbeute: 88,9 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 321-322°C

$C_{32}H_{31}N_3O_4 \times 0,5 H_2O$ (530,62)

Ber.	C	72,43	H	6,08	N	7,92
Gef.		72,89		6,16		7,89

40

Beispiel 26

45

4'-[6-(2,3-Dimethylmaleinsäureimino)-2-n-propyl-4-methylbenzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-semi-hydrat

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[6-(2,3-Dimethylmaleinsäureimino)-2-n-propyl-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.

50

Ausbeute: 75,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 329-331°C

$C_{31}H_{29}N_3O_4 \times 0,5 H_2O$ (516,60)

Ber.	C	72,08	H	5,85	N	8,13
Gef.		72,04		5,84		7,96

55

Beispiel 274'-(2-n-Propyl-4-ethyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

5 Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-(2-n-Propyl-4-ethyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 217-219°C

C₃₄H₃₂N₄O₂ (528,70)

10

Ber.	C	77,24	H	6,10	N	10,60
Gef.		77,12		6,09		10,75

15

Beispiel 284'-(2-n-Propyl-4-ethyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

20 Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-(2-n-Propyl-4-ethyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 15 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 215-217°C

C₃₄H₃₂N₈ (552,70)

25

Ber.	C	73,89	H	5,84	N	20,28
Gef.		73,66		6,02		20,56

Beispiel 294'-(2-Cyclopropyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

30 Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-(2-Cyclopropyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

35

Schmelzpunkt: 244-246°C

C₃₃H₂₈N₄O₂ (512,60)

40

Ber.	C	77,32	H	5,51	N	10,93
Gef.		77,75		5,71		10,94

Beispiel 304'-(2-Cyclopropyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

45

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-(2-Cyclopropyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid. Ausbeute: 59 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 245-247°C

C₃₃H₂₈N₈ (536,65)

50

Ber.	C	73,86	H	5,26	N	20,88
Gef.		73,95		5,42		20,90

Beispiel 31

55

4'-(2-Cyclobutyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-(2-Cyclobutyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-

methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylchlorid.
 Ausbeute: 63 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 189-191°C
 $C_{34}H_{30}N_4O_2$ (526,60)

5

Ber.	C	77,55	H	5,74	N	10,64
Gef.		77,35		5,92		10,40

10

Beispiel 32

4'-(2-Cyclobutyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-(2-Cyclobutyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

15

Ausbeute: 61 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 197-199°C
 $C_{34}H_{30}N_8$ (550,70)

20

Ber.	C	74,16	H	5,49	N	20,35
Gef.		74,12		5,74		20,67

Beispiel 33

25

4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-5-fluor-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-5-fluor-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylchlorid.

30

Ausbeute: 34 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 250-252°C
 $C_{33}H_{29}FN_4O_2$ (532,60)

Ber.	C	74,42	H	5,49	N	10,52
Gef.		74,14		5,64		10,54

35

Analog Beispiel 33 wird folgende Verbindung erhalten:

4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

40

Beispiel 34

4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

45

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 16,5 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: ab 275°C (Zers.)
 $C_{31}H_{27}N_9 \times H_2O$ (543,65)

50

Ber.	C	68,49	H	5,38	N	23,19
Gef.		68,25		5,50		23,37

Analog Beispiel 34 werden folgende Verbindungen erhalten:

55

4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Beispiel 35

5 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbon-säure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylengchlorid.

Ausbeute: 67 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 240°C (sintern)

10 $C_{32}H_{32}N_4O_2$ (504,64)

Ber.	C	76,16	H	6,39	N	11,10
Gef.		75,94		6,46		11,20

15 Analog Beispiel 35 werden folgende Verbindungen erhalten:

4'-(2-n-Butyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

20 4'-(2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Beispiel 36

25 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

30 Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 73,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 275°C (Zers.)

$C_{32}H_{32}N_8$ (528,67)

35	Ber.	C	72,70	H	6,10	N	21,20
	Gef.		72,40		6,07		21,48

Analog Beispiel 36 werden folgende Verbindungen erhalten:

40 4'-(2-n-Butyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

4'-(2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

45

Beispiel 37

4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-6-fluor-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

50 Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-6-fluor-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylengchlorid.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 243-245°C

$C_{33}H_{29}FN_4O_2$ (532,60)

55	Ber.	C	74,42	H	5,49	N	10,52
	Gef.		74,74		5,52		10,77

Massenspektrum: m/e = 532

Beispiel 38

5 4'-(2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-(2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.

Ausbeute: 52,7 % der Theorie,

10 Schmelzpunkt: 292-295°C

$C_{32}H_{27}CN_4O_2$ (535,06)

R_f -Wert: 0,30 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 19:1)

15	Ber.	C	71,90	H	5,08	N	10,45	Cl	6,63
	Gef.		71,29		5,21		10,40		6,76

Beispiel 39

20 4'-(2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-(2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 54,8 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: ab 204°C sintern

$C_{32}H_{27}CIN_8$ x HCl (595,55)

R_f -Wert: 0,20 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1 und 1 % Eisessig)

30	Ber.	C	62,55	H	4,71	N	18,85	Cl	11,85
	Gef.		62,34		4,97		18,84		11,57

Beispiel 40

35 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

a) 3-Methyl-4-butyrylamino-5-nitro-acetophenon

40 32,6 g (148 mMol) 3-Methyl-4-butyrylamino-acetophenon werden unter Rühren portionsweise bei -15°C in 300 ml rauchende Salpetersäure eingetragen und weitere 30 Minuten bei -15°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann unter Rühren auf 31 Eis gegossen, das ausgefallene Rohprodukt abgesaugt, mit 400 ml Wasser gewaschen, getrocknet und durch Umkristallisieren aus Ethanol/Diethylether (1:1) gereinigt.

Ausbeute: 23,8 g (61,0 % der Theorie),

R_f -Wert: 0,32 (Kieselgel; Methylenechlorid)

45 R_f -Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 50:1)

b) 3-Methyl-4-butyrylamino-5-nitro- ω -bromacetophenon

50 Zu einer Lösung von 23,8 g (90 mMol) 3-Methyl-4-butyrylamino-5-nitro-acetophenon in 900 ml Dichlormethan wird bei Raumtemperatur unter Rühren eine Lösung von 16,0 g (200 mMol) Brom in 140 ml Dioxan so langsam zugetropft, daß stets vollständige Entfärbung des Reaktionsgemisches stattfindet. Anschließend wird weitere zwei Stunden gerührt, dann das Reaktionsgemisch im Vakuum bis zur Trockne eingeengt, der so erhaltene Rückstand mit ca. 20 ml Dichlormethan/Diethylether (1:1) verrieben, abgesaugt und dann getrocknet. Man erhält so 23 g (74 % der Theorie) 3-Methyl-4-butyrylamino-5-nitro- ω -bromacetophenon, in den noch ca. 10 % Ausgangsmaterial enthalten sind. Das

55 Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

R_f -Wert: 0,69 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 50:1)

R_f -Wert: 0,84 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

c) 2-Butyrylamino-3-nitro-5-(imidazol-4-yl)-toluol

Eine Lösung von 6,8 g (20 mMol) 3-Methyl-4-butyrylamino-5-nitro- ω -bromacetophenon in 20 ml Formamid wird 2 Stunden lang auf 140°C erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird dann in ca. 50 ml 1 N Ammoniak gegossen und ca. 15 Minuten lang gerührt. Das ausgefallene Rohprodukt wird abgesaugt, mit ca. 50 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält so 4,4 g (75 % der Theorie) des Produktes, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.
 R_f -Wert: 0,29 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

d) 2-Butyrylamino-3-nitro-5-(1-methyl-imidazol-4-yl)-toluol

Zu einer Lösung von 2,5 g (8,7 mMol) 2-Butyrylamino-3-nitro-5-(imidazol-4-yl)-toluol und 5,2 g (30 mMol) Kaliumcarbonat-Dihydrat in 30 ml Dimethylsulfoxid werden 1,3 g (9,5 mMol) Methyljodid bei Raumtemperatur zugetropft und anschließend 2 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann in ca. 150 ml Wasser eingerührt und anschließend viermal mit je 25 ml Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit ca. 30 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (300 g Kieselgel, Laufmittel: Methylenechlorid/Methanol = 30:1) gereinigt.
Ausbeute: 640 mg (24 % der Theorie),
 R_f -Wert: 0,54 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

e) 2-Butyrylamino-3-amino-5-(1-methyl-imidazol-4-yl)-toluol

640 mg (2,1 mMol) 2-Butyrylamino-3-nitro-5-(1-methyl-imidazol-4-yl)-toluol werden in 30 ml Methanol nach Zugabe von ca. 200 mg Palladium/Kohle (20 %) bei Raumtemperatur und einem Wasserstoff-Druck von 5 bar hydriert. Nach vollständiger Wasserstoffsaufnahme wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.
Ausbeute: 600 mg (100 % der Theorie),
 R_f -Wert: 0,23 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

f) 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol

600 mg (2,1 mMol) 2-Butyrylamino-3-amino-5-(1-methyl-imidazol-4-yl)-toluol werden in 10 ml Eisessig eine Stunde lang zum Rückfluß erhitzt. Dann wird im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit ca. 15 ml Wasser versetzt, mit Ammoniak alkalisch gestellt und viermal mit je ca. 10 ml Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit ca. 15 ml Wasser gewaschen, getrocknet und schließlich eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.
Ausbeute: 420 mg (79 % der Theorie),
 R_f -Wert: 0,37 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

g) 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester

Zu einer Lösung von 200 mg (0,79 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol und 90 mg (0,8 mMol) Kalium-tert.butylat in 5 ml Dimethylsulfoxid werden 280 mg (0,8 mMol) 4'-Brommethyl-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester gegeben und das Gemisch 90 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt, dann in ca. 40 ml Wasser eingerührt, viermal mit je ca. 10 ml Essigester extrahiert, dann die organischen Extrakte mit 10 ml Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (100 g Kieselgel, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 30:1) gereinigt.
Ausbeute: 230 mg (56 % der Theorie),
 R_f -Wert: 0,61 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

h) 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Eine Lösung von 230 mg (0,44 mMol) 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und 2 ml Trifluoressigsäure in 10 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und anschließend zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde in ca. 5 ml verdünnter Natronlauge gelöst, die Lösung mit Essigsäure neutralisiert, der danach ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 120 mg (59 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 293-295°C

R_f Wert: 0,39 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel 40 werden folgende Verbindungen erhalten:

5 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-ethyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-benzyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

10 Beispiel 41

4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 24 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 255-257°C

R_f Wert: 0,24 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

C₂₉H₂₈N₈ x H₂O (506,62)

Ber.	C	68,75	H	5,97	N	22,12
Gef.		68,90		5,97		22,03

Analog Beispiel 41 werden folgende Verbindungen erhalten:

4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-ethyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-benzyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

30 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Beispiel 42

35 4'-(2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-(2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 21 % der Theorie,

40 Schmelzpunkt: amorph

R_f Wert: 0,27 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 9:1)

C₃₁H₃₀N₈ (514,64)

Ber.	C	72,35	H	5,88	N	21,78
Gef.		72,01		5,82		21,44

Beispiel 43

50 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

55 Schmelzpunkt: 295-297°C

R_f Wert: 0,34 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 9:1)

C₃₃H₃₀N₄O₂ x H₂O (532,65)

Ber.	C	74,41	H	6,06	N	10,52
Gef.		74,81		6,05		10,43

5 Beispiel 444'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(2-pyridyl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

10 Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(2-pyridyl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.
 Ausbeute: 56 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: ab 136°C (Zers.)
 $C_{30}H_{27}N_7$ x 0,5 H₂O (494,60)

Ber.	C	72,85	H	5,71	N	19,83
Gef.		72,45		6,01		19,83

15 Beispiel 454'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

20 Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid. Ausbeute: 19 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: amorph
 R_f -Wert: 0,36 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 9:1)
 $C_{33}H_{30}N_8$ (538,61)
 Massenspektrum: m/e = 538

25 Beispiel 464'-(2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

30 Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-(2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.
 Ausbeute: 50 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: > 300°C
 R_f -Wert: 0,16 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 9:1)

35 Beispiel 474'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

40 Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.
 Ausbeute: 84 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 285-286°C
 R_f -Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenechlorid/Methanol = 9:1)

45 Beispiel 484'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

50 Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.
 Ausbeute: 18 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph
 R_f-Wert: 0,29 (Kieselgel; Methylchlorid/Methanol = 9:1)
 C₃₁H₃₂N₈ (516,66)
 Massenspektrum: m/e = 516

5

Beispiel 49

4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-benzyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

10 Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-benzyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylchlorid.

Beispiel 50

15 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-benzyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-benzyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyanobiphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

20 Beispiel 51

Ampullen, enthaltend 50 mg Wirkstoff pro 5 ml		
25	Wirkstoff	50 mg
	KH ₂ PO ₄	2 mg
	Na ₂ HPO ₄ x 2H ₂ O	50 mg
	NaCl	12 mg
30	Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

Herstellung:

In einem Teil des Wassers werden die Puffersubstanzen und das Isotonans gelöst. Der Wirkstoff wird zugegeben und nach vollständiger Lösung mit Wasser auf das Nennvolumen aufgefüllt.

35

Beispiel 52

Ampullen, enthaltend 100 mg Wirkstoff pro 5 ml		
40	Wirkstoff	100 mg
	Methylglucamin	35 mg
	Glykofurol	1000 mg
45	Polyethylenglykol-Polypropylenglykol-Blockpolymer	250 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

Herstellung:

50 In einem Teil des Wassers wird Methylglucamin gelöst und der Wirkstoff unter Rühren und Erwärmen in Lösung gebracht. Nach Zugabe der Lösungsmittel wird mit Wasser auf das Nennvolumen aufgefüllt.

Beispiel 53

Tabletten, enthaltend 50 mg Wirkstoff		
55	Wirkstoff	50,0 mg

(fortgesetzt)

Tabletten, enthaltend 50 mg Wirkstoff	
5	Calciumphosphat 70,0 mg
	Milchzucker 40,0 mg
	Maisstärke 35,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon 3,5 ml
10	Magnesiumstearat 1,5 mg
	<u>200,0 mg</u>

Herstellung:

Der Wirkstoff, CaHPO_4 , Milchzucker und Maisstärke werden mit einer wässrigen PVP-Lösung gleichmäßig befeuchtet. Die Masse wird durch ein 2-mm-Sieb gegeben, im Umlufttrockenschrank bei 50°C getrocknet und erneut gesiebt.

Nach Zumischen des Schmiermittels wird das Granulat auf einer Tablettiermaschine verpresst.

Beispiel 54

20

Dragees, enthaltend 50 mg Wirkstoff	
25	Wirkstoff 50,0 mg
	Lysin 25,0 mg
	Milchzucker 60,0 mg
	Maisstärke 34,0 mg
	Gelatine 10,0 mg
30	Magnesiumstearat 1,0 mg
	<u>180,0 mg</u>

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt und mit einer wässrigen Gelatine-Lösung befeuchtet. Nach Siebung und Trocknung wird das Granulat mit Magnesiumstearat vermischt und zu Kernen verpresst.

Die so hergestellten Kerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen. Der Dragiersuspension oder -lösung kann Farbstoff zugegeben werden.

Beispiel 55

40

Dragees, enthaltend 100 mg Wirkstoff	
45	Wirkstoff 100,0 mg
	Lysin 50,0 mg
	Milchzucker 86,0 mg
	Maisstärke 50,0 mg
50	Polyvinylpyrrolidon 2,8 mg
	Mikrokristalline Cellulose 60,0 mg
	Magnesiumstearat 1,2 mg
	<u>350,0 mg</u>

Herstellung:

55

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt und mit einer wässrigen PVP-Lösung befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein 1,5-mm-Sieb gegeben und bei 45°C getrocknet. Nach dem Trocknen wird erneut gesiebt und das Magnesiumstearat zugemischt. Diese Mischung wird zu Kernen verpreßt.

Die so hergestellten Kerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen. Der Dragiersuspension oder -lösung können Farbstoffe zugegeben werden.

Beispiel 56

5

Kapseln, enthaltend 250 mg Wirkstoff		
10	Wirkstoff	250,0 mg
	Maisstärke	68,5 mg
	Magnesiumstearat	1,5 mg
		<u>320,0 mg</u>

Herstellung:

15

Wirkstoff und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit Magnesiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatinekapseln Größe 1 abgefüllt.

20 Beispiel 57

Orale Suspension, enthaltend 50 mg Wirkstoff pro 5 ml		
25	Wirkstoff	50,0 mg
	Hydroxyethylcellulose	50,0 mg
	Sorbinsäure	5,0 mg
	Sorbit 70%ig	600,0 mg
	Glycerin	200,0 mg
30	Aroma	15,0 mg
	Wasser	ad
		5,0 ml

Herstellung:

35

Destilliertes Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren Hydroxyethylcellulose gelöst. Durch Zugabe von Sorbitlösung und Glycerin wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Bei Raumtemperatur werden Sorbinsäure, Aroma und Wirkstoff zugegeben. Zur Entlüftung der Suspension wird unter Rühren evakuiert. Eine Dosis = 50 mg ist enthalten in 5,0 ml.

40 Beispiel 58

Suppositorien, enthaltend 100 mg Wirkstoff		
45	Wirkstoff	100,0 mg
	Adeps solidus	1600,0 mg
		<u>1700,0 mg</u>

50 Herstellung:

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

55

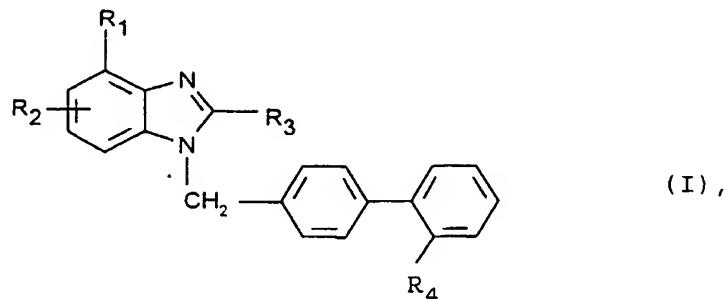
Patentansprüche

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

5

1. Benzimidazole der allgemeinen Formel

10



15

20

in der

R_1 ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Fluormethyl-, Difluormethyl- oder Trifluormethylgruppe,

R_2 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituierte 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkylenimino- oder Alkenyleniminogruppe, in welcher eine Methylenegruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine Alkyl- oder Phenylgruppe mono oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe substituierte Benzimidazol-2-yl- oder 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern einer der vorstehend erwähnten Benzimidazolgruppen zusätzlich durch ein Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann, eine Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo-[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo-[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo-[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-, Purin-8-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl-gruppe,

eine Pyridylgruppe oder

eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkyl- oder Benzylgruppe über ein Kohlenstoffatom gebundene Imidazolylgruppe, welche zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe substituiert sein kann,

R_3 eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und

R_4 eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe bedeuten,

und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, ein vorstehend erwähnter Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome sowie ein vorstehend erwähnter Cycloalkylteil jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann.

45

2. Benzimidazole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_1 ein Chloratom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Trifluormethylgruppe,

R_2 eine 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylenegruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe substituierte Benzimidazol-2-yl- oder 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern einer der vorstehend erwähnten Benzimidazolgruppen zusätzlich durch ein Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann, eine Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-, Purin-8-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl-gruppe,

eine Pyridylgruppe oder

eine in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Benzylgruppe substituierte Imidazol-4-yl-gruppe, welche zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

5 R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und R₄ eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe bedeuten, und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

3. Benzimidazole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der R₁ eine Methylgruppe oder ein Chloratom, R₂ eine 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Benzimidazol-2-yl- oder 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern einer der vorstehend erwähnten Benzimidazolgruppen zusätzlich durch ein Fluoratom substituiert sein kann, eine Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]- pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl- oder Imidazo-[2,1-b]thiazol-6-yl-gruppe oder eine in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Imidazol-4-yl-gruppe, R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und R₄ eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe bedeuten, und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.
4. Folgende Benzimidazole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 :
 - (a) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,
 - (b) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,
 - (c) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,
 - (d) 4'-[2-n-Butyl-6-(2,3-dimethylmaleinsäureimino)-4-methylbenzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,
 - (e) 4'-[2-Cyclopropyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,
 - (f) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-5-fluor-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,
 - (g) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,
 - (h) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,
 - (i) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,
 - (j) 4'-[2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrahol-5-yl)-biphenyl,
 - (k) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,
 - (l) 4'-[2-n-Ethyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,
 - (m) 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,
 - (n) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,
 - (o) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,
 - (p) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,
 - (q) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-6-fluor-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure und
 - (r) 4'-[2-n-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,
 und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.
5. 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure und dessen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

6. 4'-(2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure und dessen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

5 7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

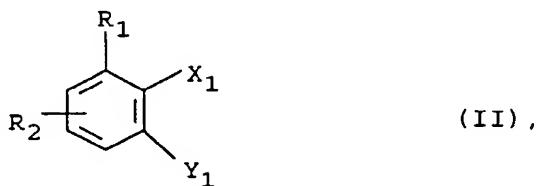
10 8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

15 9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels mit Angiotensin-antagonistischer Wirkung.

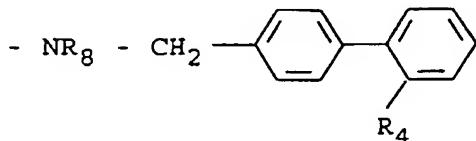
10 10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

15 11. Verfahren zur Herstellung der Benzimidazole gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

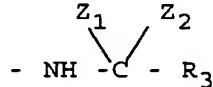
20 a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



30 in der
 R₁ und R₂ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, einer der Reste X₁ oder Y₁ eine Gruppe der allgemeinen Formel



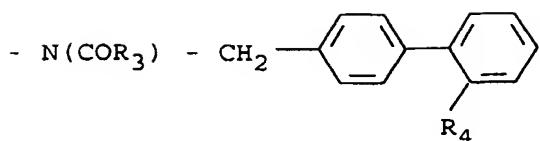
40 und der andere der Reste X₁ oder Y₁ eine Gruppe der allgemeinen Formel



50 darstellen, wobei
 R₃ und R₄ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,
 R₈ ein Wasserstoffatom oder eine R₃CO-Gruppe, wobei R₃ wie vorstehend erwähnt definiert ist,
 Z₁ und Z₂, die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder gegebenenfalls durch niedere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder
 55 Z₁ und Z₂, zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxy oder Alkylendithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei jedoch einer der Reste X₁ oder Y₁ eine Gruppe der allgemeinen

Formel

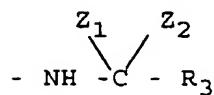
5



10

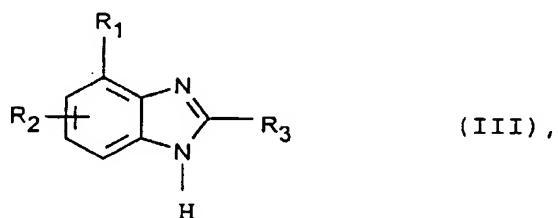
oder

15



darstellen muß, cyclisiert und ein gegebenenfalls so erhaltenes entsprechendes N-Oxid reduziert wird oder
20 b) ein Benzimidazol der allgemeinen Formel

25

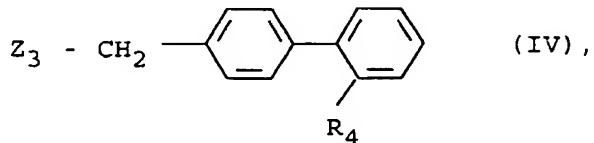


30

in der

R₁ bis R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, mit einer Biphenylverbindung der allgemeinen Formel

35



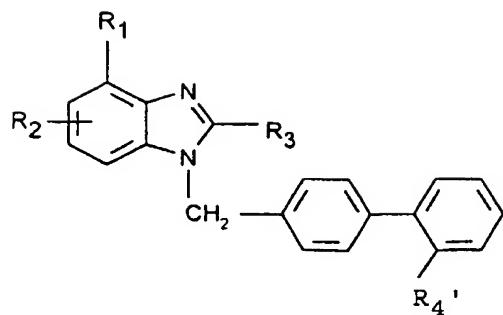
40

in der

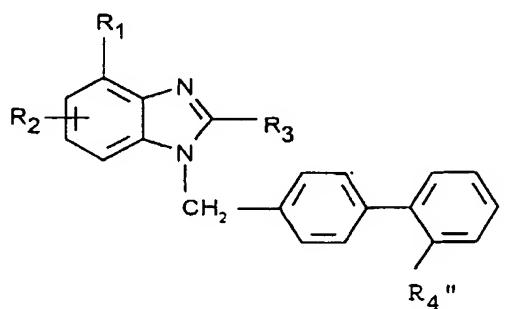
R₄ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist undZ₃ eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird oder45 c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine Carboxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

50

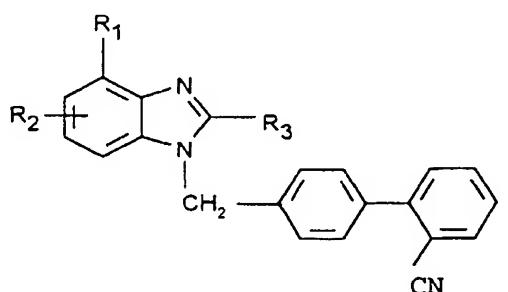
55



15 in der
 R₁ bis R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und
 R₄' eine mittels Hydrolyse, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe darstellen, in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird oder
 20 d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellt, ein Schutzrest von einer Verbindung der allgemeinen Formel



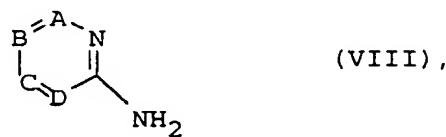
35 in der
 R₁, R₂ und R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und R₄'' eine in 1- oder 3-Stellung durch einen Schutzrest geschützte 1H-Tetrazolylgruppe darstellt, abgespalten wird oder
 40 e) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



55 in der
 R₁ bis R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, mit Stickstoffwasserstoffsäure oder deren Salzen umgesetzt wird oder
 f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine der in den Ansprüchen 1 bis 6

erwähnten Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[2,1-b]thiazol-6-ylgruppen darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

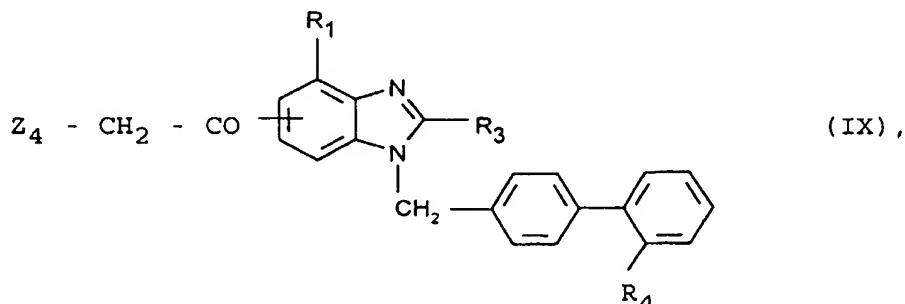
5



10

in der
 einer der Reste A, B, C oder D eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Methingruppe oder
 ein Stickstoffatom und
 15 die übrigen der Reste A, B, C oder D Methingruppen oder A und B jeweils eine Methingruppe und die -C=D-
 Gruppe ein Schwefelatom bedeuten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

20

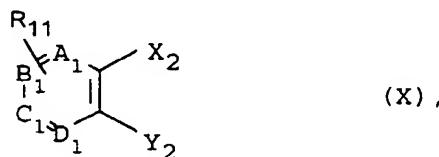


25

30

in der
 R₁, R₃ und R₄ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und Z₄ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein
 35 Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellt, umgesetzt wird oder
 g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine der in den Ansprüchen 1 bis 6
 erwähnten Benzimidazol-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyra-
 zin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl-, Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl- oder Purin-8-yl-gruppen darstellt, eine
 Verbindung der allgemeinen Formel

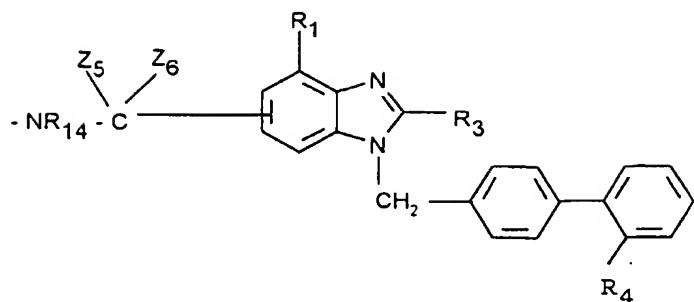
40



45

in der
 null, einer oder zwei der Reste A₁, B₁, C₁ oder D₁ ein Stickstoffatom und
 50 die verbleibenden Reste der Reste A₁, B₁, C₁ oder D₁ Methingruppen sowie
 R₁₁ ein Wasserstoff- oder Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe,
 einer der Reste X₂ oder Y₂ eine R₁₃-NH-Gruppe und der andere der Reste X₂ oder Y₂ eine Gruppe der all-
 gemeinen Formel

55



15 darstellen, wobei R₁, R₃ und R₄ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, einer der Reste R₁₃ oder R₁₄ ein Wasserstoffatom und der andere der Reste R₁₃ oder R₁₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Z₅ und Z₆, die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder gegebenenfalls durch niedere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder

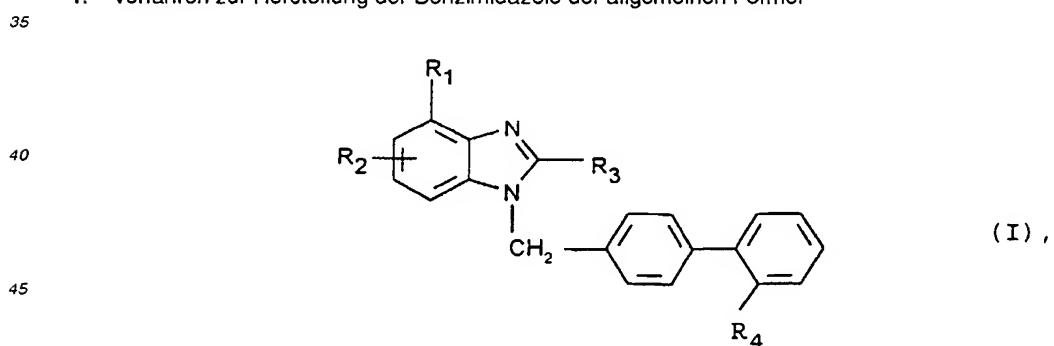
20 Z₅ und Z₆, zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxy- oder Alkylendithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, cyclisiert und ein gegebenenfalls so erhaltenes entsprechendes N-Oxid reduziert und eine so erhaltene Verbindung gegebenenfalls anschließend hydrolysiert wird und erforderlichenfalls ein während der Umsetzungen a) bis g) zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter

25 Schutzrest abgespalten wird und/oder erforderlichenfalls ein so erhaltenes Isomerengemisch in seine Isomeren aufgetrennt wird und/oder eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihr Salz, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihr physiologisch verträgliches Salz mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

30

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : ES, GR, PT

1. Verfahren zur Herstellung der Benzimidazole der allgemeinen Formel

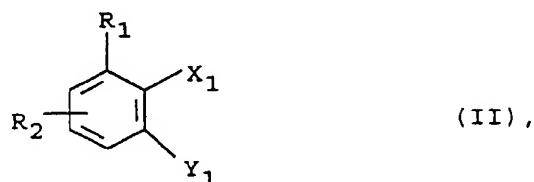


50 in der R₁ ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Fluormethyl-, Difluormethyl- oder Trifluormethylgruppe, R₂ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituierte 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkenylenimino- oder Alkenyleniminogruppe, in welcher eine Methylenegruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

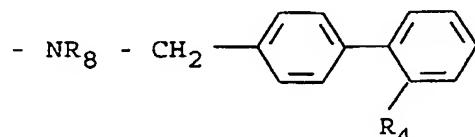
55 eine gegebenenfalls durch eine Alkyl- oder Phenylgruppe mono-oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe substituierte Benzimidazol-2-yl- oder 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern einer

der vorstehend erwähnten Benzimidazolgruppen zusätzlich durch ein Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann, eine Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo-[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo-[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo-[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-, Purin-8-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl-gruppe,
5 eine Pyridylgruppe oder
eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkyl- oder Benzylgruppe über ein Kohlenstoffatom gebundene Imidazolylgruppe, welche zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe substituiert sein kann,
10 R_3 eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und
 R_4 eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe bedeuten,
und von deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, insbesondere von deren physiologisch verträglichen Salzen,
15 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, ein vorstehend erwähnter Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome sowie ein vorstehend erwähnter Cycloalkylteil jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann.
dadurch gekennzeichnet, daß

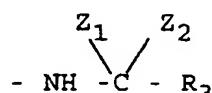
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



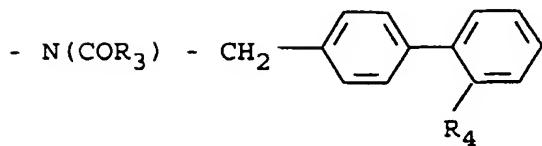
in der
30 R_1 und R_2 wie eingangs definiert sind,
einer der Reste X_1 oder Y_1 eine Gruppe der allgemeinen Formel



40 und der andere der Reste X_1 oder Y_1 eine Gruppe der allgemeinen Formel

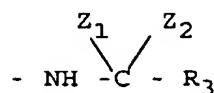


50 darstellen, wobei
 R_3 und R_4 wie eingangs definiert sind,
 R_8 ein Wasserstoffatom oder eine R_3CO -Gruppe, wobei R_3 wie vorstehend erwähnt definiert ist,
 Z_1 und Z_2 , die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder gegebenenfalls durch niedere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder
55 Z_1 und Z_2 , zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxyoder Alkylendithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei jedoch einer der Reste X_1 oder Y_1 eine Gruppe der allgemeinen Formel



oder

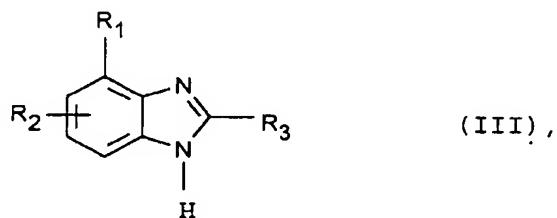
10



darstellen muß, cyclisiert und ein gegebenenfalls so erhaltenes entsprechendes N-Oxid reduziert wird oder

b) ein Benzimidazol der allgemeinen Formel

20

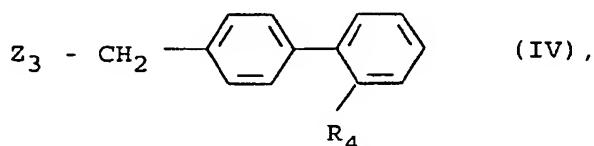


30

in der

R₁ bis R₃ wie eingangs definiert sind, mit einer Biphenylverbindung der allgemeinen Formel

35



40

in der

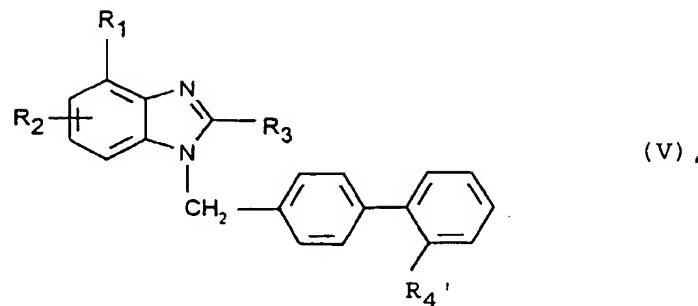
R₄ wie eingangs definiert ist undZ₃ eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

45

c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine Carboxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

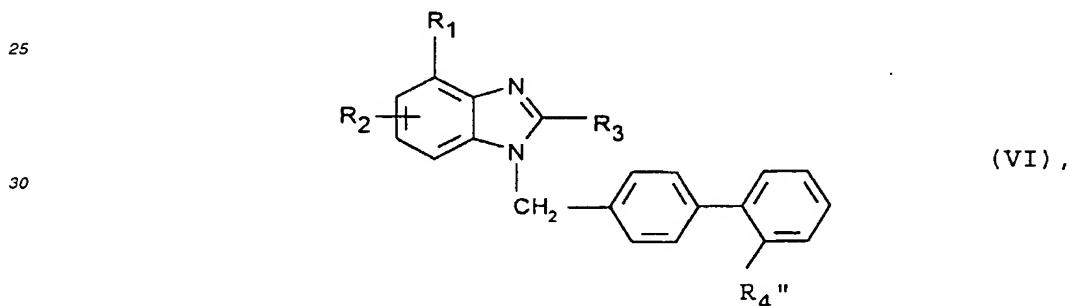
50

55



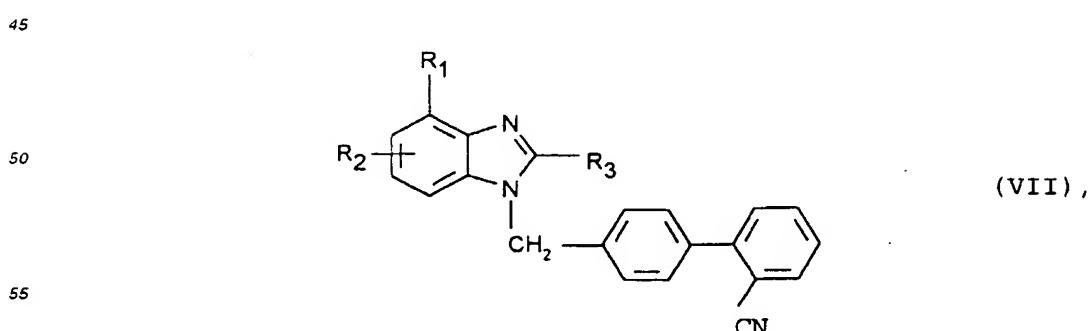
15 in der
 R₁ bis R₃ wie eingangs definiert sind und
 R₄' eine mittels Hydrolyse, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe darstellen, in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird oder

20 d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellt, ein Schutzrest von einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der
 R₁, R₂ und R₃ wie eingangs definiert sind und
 R₄'' eine in 1- oder 3-Stellung durch einen Schutzrest geschützte 1H-Tetrazolylgruppe darstellt, abgespalten wird oder

40 e) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

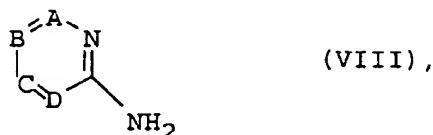


in der

R₁ bis R₃ wie eingangs definiert sind, mit
Stickstoffwasserstoffsäure oder deren Salzen umgesetzt wird oder

5 I) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine der eingangs erwähnten Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl-,
Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-gruppen darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

10



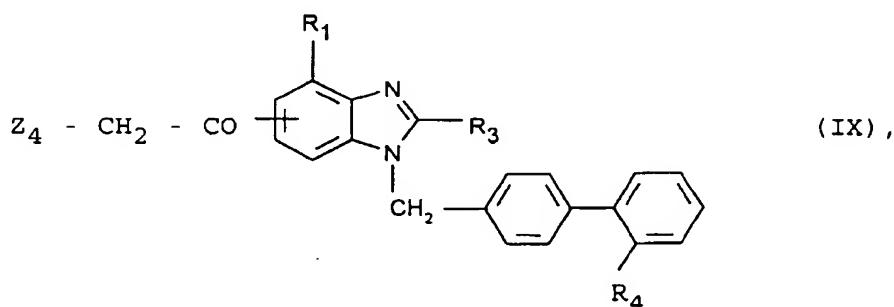
in der

einer der Reste A, B, C oder D eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Methingruppe oder

20 ein Stickstoffatom und

die übrigen der Reste A, B, C oder D Methingruppen oder A und B jeweils eine Methingruppe und die -C=D- Gruppe ein Schwefelatom bedeuten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

25



in der

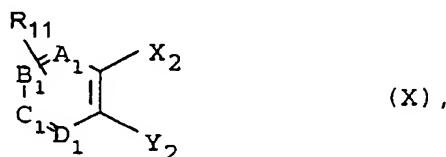
R₁, R₃ und R₄ wie eingangs definiert sind und

40 Z₄ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellt, umgesetzt wird oder

45

g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine der eingangs erwähnten Benzimidazol-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl-, Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl- oder Purin-8-yl-gruppen darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

50



55

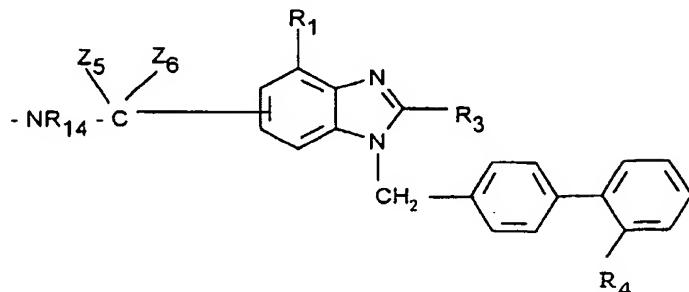
in der

null, einer oder zwei der Reste A₁, B₁, C₁ oder D₁ ein Stickstoffatom und
die verbleibenden Reste der Reste A₁, B₁, C₁ oder D₁ Methingruppen sowie

R_{11} ein Wasserstoff- oder Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe, einer der Reste X_2 oder Y_2 eine $R_{13}\text{-NH}$ -Gruppe und der andere der Reste X_2 oder Y_2 eine Gruppe der allgemeinen Formel

5

10



15

darstellen, wobei R_1 , R_3 und R_4 wie eingangs definiert sind, einer der Reste R_{13} oder R_{14} ein Wasserstoffatom und der andere der Reste R_{13} oder R_{14} ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Z_5 und Z_6 , die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder gegebenenfalls durch niedere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder Z_5 und Z_6 , zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxy- oder Alkylendithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, cyclisiert und ein gegebenenfalls so erhaltenes entsprechendes N-Oxid reduziert und eine so erhaltene Verbindung gegebenenfalls anschließend hydrolysiert wird und erforderlichenfalls ein während der Umsetzungen a) bis g) zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder erforderlichenfalls ein so erhaltenes Isomerengemisch in seine Isomeren aufgetrennt wird und/oder eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihr Salz, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihr physiologisch verträgliches Salz mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

20 2. Benzimidazole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der R_1 ein Chloratom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Trifluormethylgruppe, R_2 eine 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sultonylgruppe ersetzt ist, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe substituierte Benzimidazol-2-yl- oder 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern einer der vorstehend erwähnten Benzimidazolgruppen zusätzlich durch ein Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann, eine Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]-pyrimidin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]-pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-, Purin-8-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl-gruppe, eine Pyridylgruppe oder eine in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Benzylgruppe substituierte Imidazol-4-yl-gruppe, welche zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, R_3 eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und R_4 eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe bedeuten, und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salzen, hergestellt gemäß Anspruch 1.

35 3. Benzimidazole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der R_1 eine Methylgruppe oder ein Chloratom,

R_2 eine 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

5 eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Benzimidazol-2-yl- oder 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern einer der vorstehend erwähnten Benzimidazolgruppen zusätzlich durch ein Fluoratom substituiert sein kann, eine Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]- pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl- oder Imidazo-[2,1-b]thiazol-6-yl-gruppe oder

10 eine in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Imidazol-4-yl-gruppe,

R_3 eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und R_4 eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe bedeuten,

15 und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salzen, hergestellt gemäß Anspruch 1.

15.4. Folgende Benzimidazole der allgemeinen Formel I hergestellt gemäß Anspruch 1:

(a) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(b) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphe-

20 nyl,

(c) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(d) 4'-[2-n-Butyl-6-(2,3-dimethylmaleinsäureimino)-4-methylbenzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(e) 4'-[2-Cyclopropyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäu-

re,

(f) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-5-fluor-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbon-

25 säure,

(g) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bi-

phenyl,

(h) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphe-

20 nyl-2-carbonsäure,

(i) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-

25 tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(j) 4'-[2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrahol-5-yl)-biphenyl,

(k) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(l) 4'-[2-Ethyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphe-

25 nyl,

(m) 4'-[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphe-

nyl,

(n) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(o) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphe-

nyl,

(p) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphe-

nyl,

(q) 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-6-fluor-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-car-

20 bonsäure und

(r) 4'-[2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-

25 2-carbonsäure,

und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salzen.

50 5. 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure und dessen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, insbesondere dessen physiologisch verträglichen Salze, hergestellt gemäß Anspruch 1.

55 6. 4'-[2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure und dessen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, insbesondere dessen physiologisch verträglichen Salze, hergestellt gemäß Anspruch 1.

7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung hergestellt nach einem der Ansprüche 1 bis 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder

Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

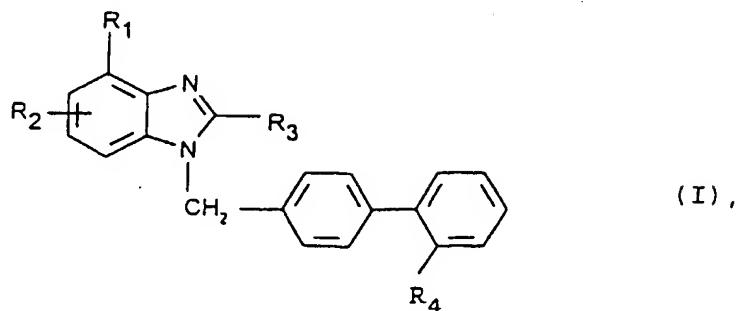
Claims

5

Claims for the following Contracting States : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Benzimidazoles of general formula

10



wherein

R₁ represents a fluorine, chlorine or bromine atom, an alkyl, cycloalkyl, fluoromethyl, difluoromethyl or trifluoromethyl group and

R₂ represents a 5-, 6- or 7-membered alkyleneimino or alkenyleneimino group, optionally substituted by one or two alkyl groups or by a tetramethylene or pentamethylene group, wherein a methylene group may be replaced by a carbonyl or sulphonyl group,

a maleic acid imido group optionally mono- or disubstituted by an alkyl or phenyl group, whilst the substituents may be identical or different,

a benzimidazol-2-yl or 4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol-2-yl group optionally substituted in the 1-position by C₁₋₆-alkyl or a cycloalkyl group, whilst the phenyl nucleus of one of the abovementioned benzimidazole groups may additionally be substituted by a fluorine atom or by a methyl or trifluoromethyl group, R₂ may represent an imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl,

imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl, imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl, imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl, imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl, purin-8-yl,

40 imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl, imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl or imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl group,

a pyridyl group or

a carbon attached imidazolyl group optionally substituted in the 1-position by an alkyl or benzyl group, and which may also be substituted in the carbon skeleton by an alkyl group,

R₃ represents a C₁₋₅-alkyl group or a C₃₋₅-cycloalkyl group and

45 R₄ represents a carboxy or 1H-tetrazolyl group,

and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases,

whilst, unless otherwise specified, an alkyl moiety as mentioned hereinbefore may in each case contain 1 to 3 carbon atoms and a cycloalkyl moiety mentioned above may contain from 3 to 7 carbon atoms.

50 2. Benzimidazoles of general formula I according to claim 1, wherein

R₁ represents a chlorine atom, or a C₁₋₃-alkyl or a trifluoromethyl group,

a 5-, 6- or 7-membered alkyleneimino group wherein a methylene group is replaced by a carbonyl or sulphonyl group,

a maleic acid imido group optionally mono- or disubstituted by a C₁₋₃-alkyl or phenyl group, whilst the substituents may be identical or different,

55 a benzimidazol-2-yl or 4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol-2-yl group optionally substituted in the 1-position by a C₁₋₆-alkyl or by a cycloalkyl group, whilst the phenyl nucleus of one of the abovementioned benzimidazole groups may additionally be substituted by a fluorine atom or by a methyl or trifluoromethyl group, or R₂ may represent an

imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl,
 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl, imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl, imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl, imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl, purin-8-yl,

5 imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl, imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl or imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl group,
 a pyridyl group or
 an imidazol-4-yl group substituted in the 1-position by a C₁₋₃ alkyl group or by a benzyl group which may also be substituted in the carbon skeleton by a C₁₋₃ alkyl group,

10 R₃ represents a C₁₋₅-alkyl group or a C₃₋₅-cycloalkyl group and

R₄ represents a carboxy or 1H-tetrazolyl group,
 and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases.

3. Benzimidazoles of general formula I according to claim 1, wherein

R₁ represents a methyl group or a chlorine atom and

15 R₂ represents a 5-, 6- or 7-membered alkyleneimino group, wherein a methylene group is replaced by a carbonyl or sulphonyl group,
 a maleic acid imido group optionally mono- or disubstituted by a C₁₋₃-alkyl or phenyl group, whilst the substituents may be identical or different,

20 a benzimidazol-2-yl or 4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol-2-yl group optionally substituted in the 1-position by a C₁₋₃-alkyl group, whilst the phenyl nucleus of one of the abovementioned benzimidazole groups may additionally be substituted by a fluorine atom, or R₂ may represent an imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl group, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl or imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl group,
 an imidazol-4-yl group substituted in the 1-position by a C₁₋₃ alkyl group,

25 R₃ represents a C₁₋₅-alkyl group or a C₃₋₅-cycloalkyl group and

R₄ represents a carboxy or 1H-tetrazolyl group,
 and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases.

4. The following benzimidazoles of general formula I according to claim 1:

(a) 4'-(2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,
 30 (b) 4'-(2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(c) 4'-(2-n-propyl-4-methyl-6-(butanesultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(d) 4'-(2-n-butyl-6-(2,3-dimethylmaleic acid imino)-4-methylbenzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,

35 (e) 4'-(2-cyclopropyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,

(f) 4'-(2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methyl-5-fluorobenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,

(g) 4'-(2-n-propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(h) 4'-(2-n-propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,

(i) 4'-(2-n-propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

40 (j) 4'-(2-n-propyl-4-chloro-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(k) 4'-(2-n-propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,

(l) 4'-(2-ethyl-4-methyl-6-(butanesultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

45 (m) 4'-(2-n-butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(n) 4'-(2-n-propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,

(o) 4'-(2-n-propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

50 (p) 4'-(2-n-propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(q) 4'-(2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methyl-6-fluorobenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid, and

(r) 4'-(2-ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-

2-carboxylic acid,
and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases.

5 5. 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid and
the salts thereof with inorganic or organic acids or bases.

6. 4'-[2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases.

10 7. Physiologically acceptable salts of the compounds according to at least one of claims 1 to 6 with inorganic or
organic acids or bases.

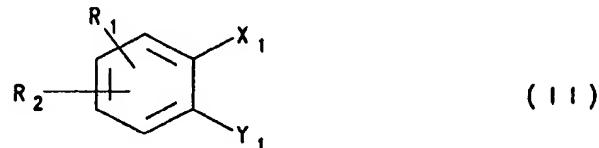
15 8. Pharmaceutical compositions containing a compound according to at least one of claims 1 to 6 or a physiologically
acceptable salt according to claim 7 optionally together with one or more inert carriers and/or diluents.

19 9. Use of a compound according to at least one of claims 1 to 7 for preparing a pharmaceutical composition with an
angiotensin-antagonist activity.

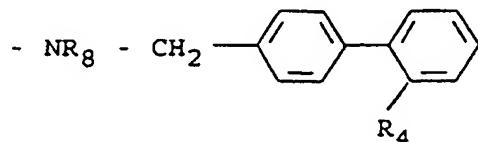
20 10. Process for preparing a pharmaceutical composition according to claim 8, characterised in that a compound ac-
cording to at least one of claims 1 to 7 is incorporated in one or more inert carriers and/or diluents by a non-
chemical method.

11. Process for preparing the benzimidazoles according to claims 1 to 7, characterised in that

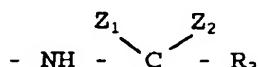
25 a) a compound of general formula



35 wherein
R₁ and R₂ are defined as in claims 1 to 6,
one of the groups X₁ or Y₁ represents a group of general formula



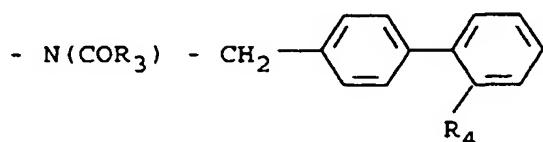
45 and the other group X₁ or Y₁ represents a group of the general formula



55 wherein
R₂ and R₄ are defined as in claims 1 to 6,
R₈ represents a hydrogen atom or an R₃CO- group, wherein R₃ is defined as hereinbefore,
Z₁ and Z₂, which may be identical or different, represent optionally substituted amino groups or hydroxy or
mercapto groups optionally substituted by lower alkyl groups or
Z₁ and Z₂ together represent an oxygen or sulphur atom, an optionally C₁₋₃-alkyl substituted imino group, an

alkylenedioxy or alkylenedithio group, each having 2 or 3 carbon atoms, but one of the groups X₁ or Y₁ must represent a group of general formula

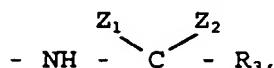
5



10

or

15



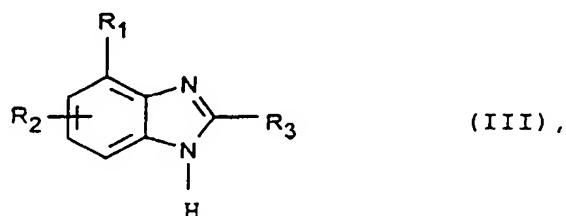
20

is cyclised and a corresponding N-oxide which might thus be obtained is reduced or

25

b) a benzimidazole of general formula

25



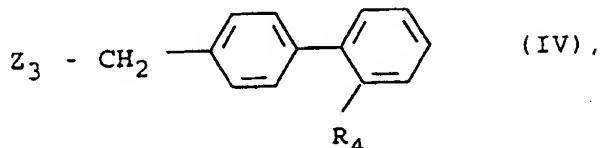
30

wherein

R₁ to R₃ are defined as in claims 1 to 6,
is reacted with a biphenyl compound of general formula

35

40



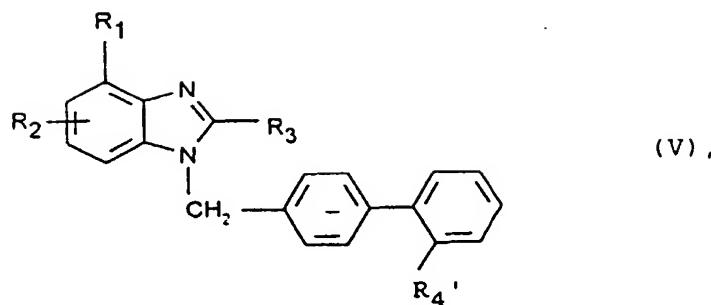
50

wherein

R₄ is defined as in claims 1 to 6 and
Z₃ represents a nucleophilic leaving group, or

c) in order to prepare a compound of general formula I wherein R₄ represents a carboxy group, a compound of general formula

55



15 wherein

R₁ to R₃ are defined as in claims 1 to 6 and

R₄' represents a group which may be converted into a carboxy group by hydrolysis, thermolysis or hydrogenolysis, is converted into a corresponding carboxy compound or

20 d) in order to prepare a compound of general formula I

a maleic acid imido group optionally mono- or disubstituted by a C₁₋₃-alkyl or phenyl group, whilst the substituents may be identical or different,

25 a benzimidazol-2-yl or 4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol-2-yl group optionally substituted in the 1-position by a C₁₋₃-alkyl group, whilst the phenyl nucleus of one of the abovementioned benzimidazole groups may additionally be substituted by a fluorine atom, or R₂ may represent an imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl group, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl or imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl group,

an imidazol-4-yl group substituted in the 1-position by a C₁₋₃ alkyl group,

R₃ represents a C₁₋₅-alkyl group or a C₃₋₅-cycloalkyl group and

R₄ represents a carboxy or 1H-tetrazolyl group,

30 and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases, particularly the physiologically acceptable salts thereof, prepared according to claim 1.

4. The following benzimidazoles of general formula I prepared according to claim 1:

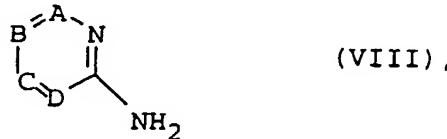
35 (a) 4'-[2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,

(b) 4'-[2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bi-

phenyl,

(c) 4'-[2-n-propyl-4-methyl-6-(butanesultam-1-yl)-

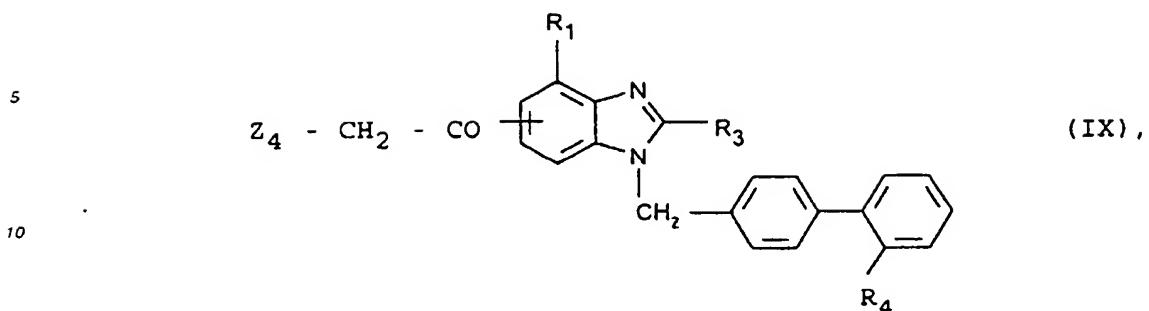
40 a compound of general formula



50 wherein

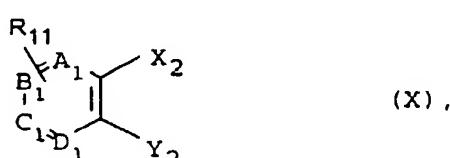
one of the groups A, B, C or D represents an optionally methyl-substituted methine group or a nitrogen atom and the remaining groups A, B, C or D represent methine groups or

A and B each represent methine and the -C=D- group represents a sulphur atom,
is reacted with a compound of general formula

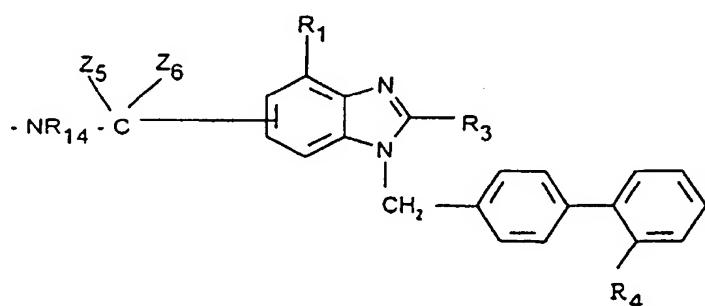


wherein
 R_1 , R_3 and R_4 are defined as in claims 1 to 6 and Z_4 represents a nucleophilic leaving group such as a halogen atom, e.g. a chlorine or bromine atom, or

20 g) in order to prepare compounds of general formula I wherein R_2 represents one of the benzimidazol-2-yl, imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl, imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl, imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl, imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl or purin-8-yl groups mentioned in claims 1 to 6, a compound of general formula



wherein
 none, one or two of the groups A_1 , B_1 , C_1 or D_1 represents a nitrogen atom and the remaining groups A_1 , B_1 , C_1 or D_1 represent methine groups,
 35 R_{11} represents a hydrogen or fluorine atom or a methyl or trifluoromethyl group, one of the groups X_2 or Y_2 represents an $R_{13}\text{-NH-}$ group and the other X_2 or Y_2 group represents a group of general formula



wherein
 R_1 , R_3 and R_4 are defined as in claims 1 to 6,
 55 one of the groups R_{13} or R_{14} represents a hydrogen atom and the other R_{13} or R_{14} group represents a hydrogen atom, a $C_{1,6}$ -alkyl group or a $C_{3,7}$ -cycloalkyl group,
 Z_5 and Z_6 , which may be identical or different, represent optionally substituted amino groups or hydroxy or mercapto groups optionally substituted by lower alkyl groups or

Z_5 and Z_6 together represent an oxygen or sulphur atom, an optionally C_{1-3} -alkyl-substituted imino group, an alkyleneoxy or alkylenedithio group each having 2 or 3 carbon atoms, is cyclised and a corresponding N-oxide which might be thus obtained is reduced and a compound thus obtained is optionally subsequently hydrolysed, and

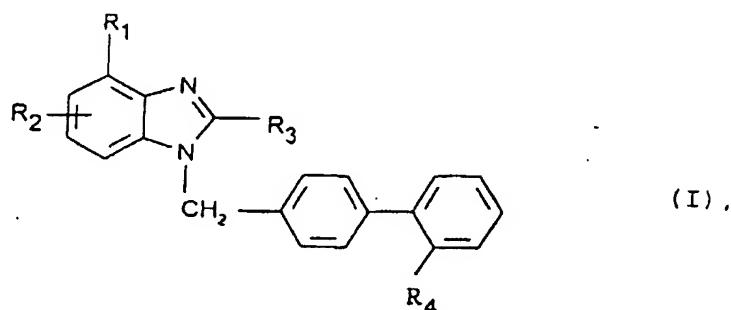
5 if necessary a protecting group used during the reactions a) to g) in order to protect reactive groups is cleaved and/or if desired an isomer mixture thus obtained is resolved into its isomers, and/or a compound of general formula I thus obtained is converted into a salt thereof, more particularly for pharmaceutical use a physiologically acceptable salt thereof with an inorganic or organic acid or base.

10

Claims for the following Contracting States : ES, GR, PT

1. Process for preparing the benzimidazoles of general formula

15



30

wherein

R_1 represents a fluorine, chlorine or bromine atom, an alkyl, cycloalkyl, fluoromethyl, difluoromethyl or trifluoromethyl group and

35

R_2 represents a 5-, 6- or 7-membered alkyleneimino or alkenyleneimino group, optionally substituted by one or two alkyl groups or by a tetramethylene or pentamethylene group, wherein a methylene group may be replaced by a carbonyl or sulphonyl group,

40

a maleic acid imido group optionally mono- or disubstituted by an alkyl or phenyl group, whilst the substituents may be identical or different,

a benzimidazol-2-yl or 4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol-2-yl group optionally substituted in the 1-position by C_{1-6} -alkyl or a cycloalkyl group, whilst the phenyl nucleus of one of the abovementioned benzimidazole groups may additionally be substituted by a fluorine atom or by a methyl or trifluoromethyl group, R_2 may represent an imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl,

45

imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl, imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl, imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl, imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl, purin-8-yl,

50

imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl, imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl or imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl group, a pyridyl group or

a carbon attached imidazolyl group optionally substituted in the 1-position by an alkyl or benzyl group, and which may also be substituted in the carbon skeleton by an alkyl group,

55

R_3 represents a C_{1-5} -alkyl group or a C_{3-5} -cycloalkyl group and

R_4 represents a carboxy or $1H$ -tetrazolyl group,

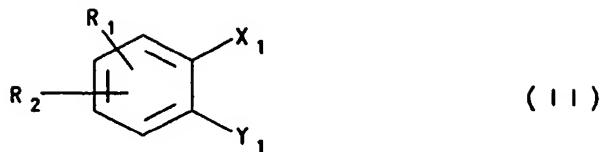
and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases, particularly the physiologically acceptable salts thereof,

whilst, unless otherwise specified, an alkyl moiety as mentioned hereinbefore may in each case contain 1 to 3 carbon atoms and a cycloalkyl moiety mentioned above may contain from 3 to 7 carbon atoms,

55

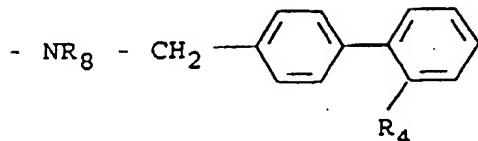
characterised in that

a) a compound of general formula

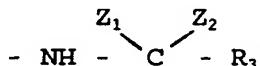


10 wherein

R₁ and R₂ are defined as hereinbefore,
one of the groups X₁ or Y₁ represents a group of general formula



20 and the other group X₁ or Y₁ represents a group of the general formula



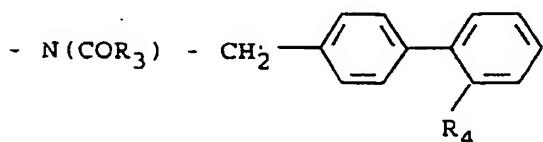
wherein

R₂ and R₄ are defined as hereinbefore,

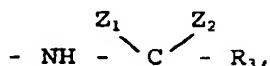
R₈ represents a hydrogen atom or an R₃CO- group, wherein R₃ is defined as hereinbefore,

Z₁ and Z₂, which may be identical or different, represent optionally substituted amino groups or hydroxy or mercapto groups optionally substituted by lower alkyl groups or

Z₁ and Z₂ together represent an oxygen or sulphur atom, an optionally C₁₋₃-alkyl substituted imino group, an alkyleneoxy or alkyleneedithio group, each having 2 or 3 carbon atoms, but one of the groups X₁ or Y₁ must represent a group of general formula



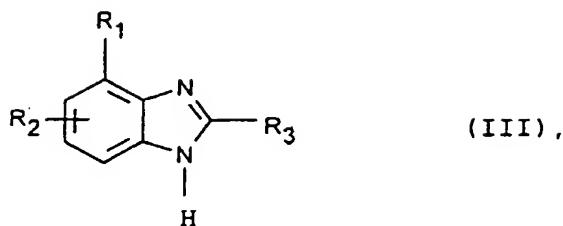
45 or



is cyclised and a corresponding N-oxide which might thus be obtained is reduced or

b) a benzimidazole of general formula

55

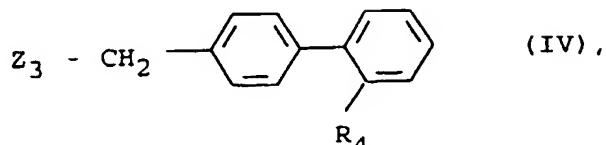


10

wherein

R₁ to R₃ are defined as hereinbefore,
is reacted with a biphenyl compound of general formula

15



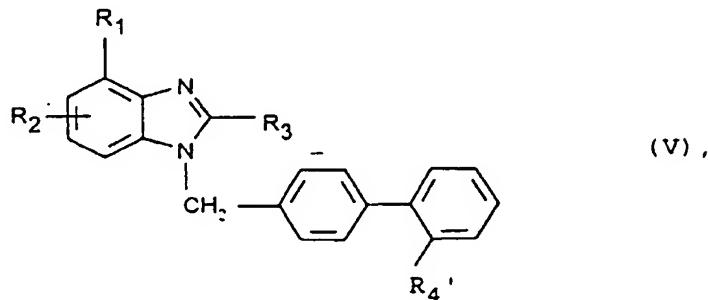
20

wherein

R₄ is defined as hereinbefore and
Z₃ represents a nucleophilic leaving group, or

c) in order to prepare a compound of general formula I wherein R₄ represents a carboxy group, a compound of general formula

30



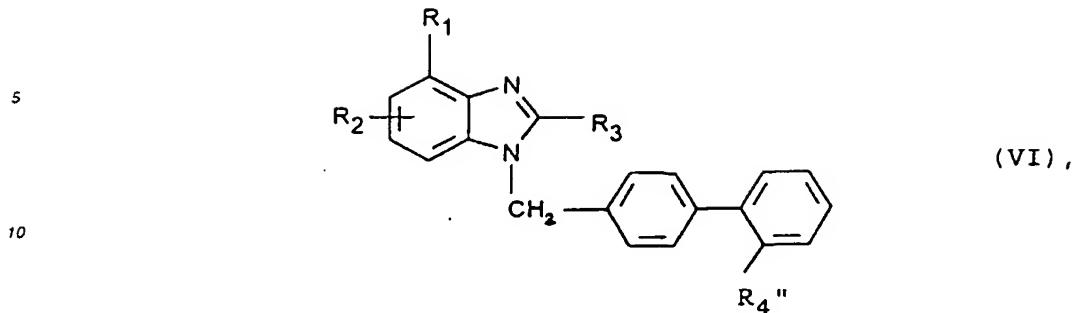
40

wherein

R₁ to R₃ are defined as hereinbefore and
R₄' represents a group which may be converted into a carboxy group by hydrolysis, thermolysis or hydrogenolysis, is converted into a corresponding carboxy compound or

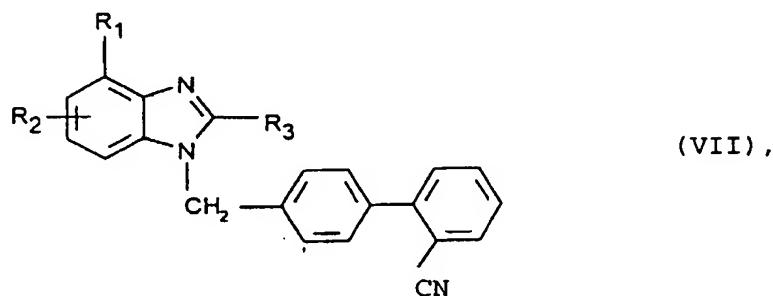
d) in order to prepare a compound of general formula I wherein R₄ represents a 1H-tetrazolyl group, a protecting group is split off from a compound of general formula

55



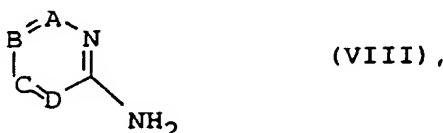
wherein
 R_1 , R_2 and R_3 are defined as hereinbefore and
 R_4'' represents a 1H-tetrazolyl group protected in the 1-or 3-position by a protecting group, or

e) in order to prepare a compound of general formula I wherein R_4 represents a 1H-tetrazolyl group, a compound of general formula

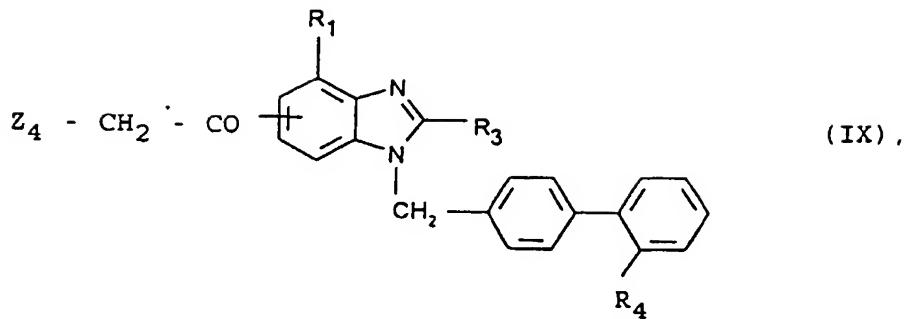


wherein
 R_1 to R_3 are defined as hereinbefore, is reacted with hydrazoic acid or the salts thereof or

f) in order to prepare compounds of general formula I wherein R_2 represents one of the imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl, imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl, imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl or imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl groups mentioned hereinbefore, a compound of general formula

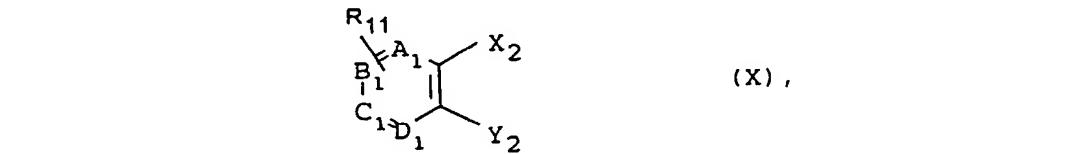


wherein
one of the groups A, B, C or D represents an optionally methyl-substituted methine group or a nitrogen atom and the remaining groups A, B, C or D represent methine groups or
A and B each represent methine and the -C=D- group represents a sulphur atom,
is reacted with a compound of general formula

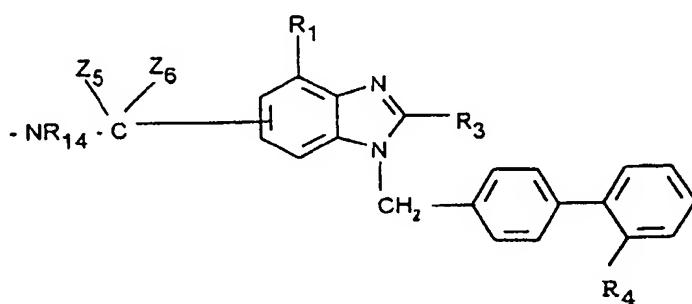


15 wherein
 R_1 , R_3 and R_4 are defined as hereinbefore and
 Z_4 represents a nucleophilic leaving group such as a halogen atom, e.g. a chlorine or bromine atom, or

20 g) in order to prepare compounds of general formula I wherein R_2 represents one of the benzimidazol-2-yl, imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl, imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl, imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl, imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl or purin-8-yl groups mentioned in claims 1 to 6,
a compound of general formula



35 wherein
none, one or two of the groups A_1 , B_1 , C_1 or D_1 represents a nitrogen atom and
the remaining groups A_1 , B_1 , C_1 or D_1 represent methine groups,
 R_{11} represents a hydrogen or fluorine atom or a methyl or trifluoromethyl group,
one of the groups X_2 or Y_2 represents an $R_{13}\text{-NH-}$ group and the other X_2 or Y_2 group represents a group of
40 general formula



55 wherein
 R_1 , R_3 and R_4 are defined as hereinbefore,
one of the groups R_{13} or R_{14} represents a hydrogen atom and the other R_{13} or R_{14} group represents a hydrogen atom, a C_{1-6} -alkyl group or a C_{3-7} -cycloalkyl group.

Z_5 and Z_6 , which may be identical or different, represent optionally substituted amino groups or hydroxy or mercapto groups optionally substituted by lower alkyl

groups or

Z_5 and Z_6 together represent an oxygen or sulphur atom, an optionally C_{1-3} -alkyl-substituted imino group, an alkyleneoxy or alkyleneedithio group each having 2 or 3 carbon atoms,

is cyclised and a corresponding N-oxide which might be thus obtained is reduced and a compound thus obtained is optionally subsequently hydrolysed, and

if necessary a protecting group used during the reactions a) to g) in order to protect reactive groups is cleaved and/or

if desired an isomer mixture thus obtained is resolved into its isomers, and/or

a compound of general formula I thus obtained is converted into a salt thereof, more particularly for pharmaceutical use a physiologically acceptable salt thereof with an inorganic or organic acid or base.

2. Benzimidazoles of general formula I according to claim 1, wherein

R_1 represents a chlorine atom, or a C_{1-3} -alkyl or a trifluoromethyl group,

a 5-, 6- or 7-membered alkyleneimino group wherein a methylene group is replaced by a carbonyl or sulphonyl group,

a maleic acid imido group optionally mono- or disubstituted by a C_{1-3} -alkyl or phenyl group, whilst the substituents may be identical or different,

a benzimidazol-2-yl or 4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol-2-yl group optionally substituted in the 1-position by a C_{1-6} -alkyl or by a cycloalkyl group, whilst the phenyl nucleus of one of the abovementioned benzimidazole groups may additionally be substituted by a fluorine atom or by a methyl or trifluoromethyl group, or R_2 may represent an imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl,

imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl, imidazo

[4,5-b]pyridin-2-yl, imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl, imidazo

[1,2-b]pyridazin-2-yl, purin-8-yl,

imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl, imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl or imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl group,

a pyridyl group or

an imidazol-4-yl group substituted in the 1-position by a C_{1-3} alkyl group or by a benzyl group which may also be substituted in the carbon skeleton by a C_{1-3} alkyl group,

R_3 represents a C_{1-5} -alkyl group or a C_{3-5} -cycloalkyl group and

R_4 represents a carboxy or 1H-tetrazolyl group,

and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases, particularly the physiologically acceptable salts thereof, prepared according to claim 1.

3. Benzimidazoles of general formula I according to claim 1, wherein

R_1 represents a methyl group or a chlorine atom and

R_2 represents a 5-, 6- or 7-membered alkyleneimino group, wherein a methylene group is replaced by a carbonyl or sulphonyl group,

a maleic acid imido group optionally mono- or disubstituted by a C_{1-3} -alkyl or phenyl group, whilst the substituents may be identical or different,

a benzimidazol-2-yl or 4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol-2-yl group optionally substituted in the 1-position by a C_{1-3} -alkyl group, whilst the phenyl nucleus of one of the abovementioned benzimidazole groups may additionally be substituted by a fluorine atom, or R_2 may represent an imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl group, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo

[1,2-a]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl or imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl group,

an imidazol-4-yl group substituted in the 1-position by a C_{1-3} alkyl group,

R_3 represents a C_{1-5} -alkyl group or a C_{3-5} -cycloalkyl group and

R_4 represents a carboxy or 1H-tetrazolyl group,

and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases, particularly the physiologically acceptable salts thereof, prepared according to claim 1.

4. The following benzimidazoles of general formula I prepared according to claim 1:

(a) 4'-[[2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,

(b) 4'-[[2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(c) 4'-[[2-n-propyl-4-methyl-6-(butanesultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(d) 4'-[[2-n-butyl-6-(2,3-dimethylmaleic acid imino)-4-methylbenzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,

(e) 4'-(2-cyclopropyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,
 (f) 4'-(2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methyl-5-fluorobenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,

5 (g) 4'-(2-n-propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(h) 4'-(2-n-propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,

10 (i) 4'-(2-n-propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(j) 4'-(2-n-propyl-4-chloro-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

15 (k) 4'-(2-n-propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,

(l) 4'-(2-ethyl-4-methyl-6-(butanesultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

20 (m) 4'-(2-n-butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(n) 4'-(2-n-propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,

25 (o) 4'-(2-n-propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(p) 4'-(2-n-propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(q) 4'-(2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methyl-6-fluorobenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid, and

25 (r) 4'-(2-ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,

and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases, particularly the physiologically acceptable salts thereof.

30 5. 4'-(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases, particularly the physiologically acceptable salts thereof, prepared according to claim 1.

35 6. 4'-(2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases, particularly the physiologically acceptable salts thereof, prepared according to claim 1.

7. Process for preparing a pharmaceutical composition, characterised in that a compound according to at least one of claims 1 to 6 is incorporated in one or more inert carriers and/or diluents by a non-chemical method.

40

Revendications

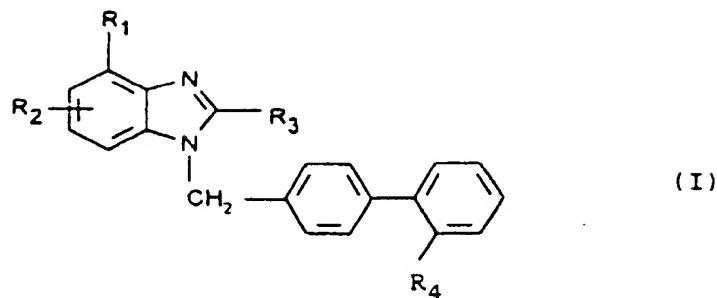
45

Revendications pour les Etats contractants suivants : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Benzimidazoles de formule générale

50

55



où

15 R_1 représente un atome de fluor, de chlore ou de bromé, un groupe alkyle, cycloalkyle, fluorométhyle, difluorométhyle ou trifluorométhyle,

20 R_2 représente un groupe alkyléne-imino ou alcényle-imino à 5, 6 ou 7 chaînons éventuellement substitué par un ou deux groupes alkyle ou par un groupe tétraméthylène ou pentaméthylène, dans lequel un groupe méthylène est remplacé par un groupe carbonyle ou sulfonyle,

25 un groupe maléimido éventuellement mono- ou disubstitué par un groupe alkyle ou phényle, les substituants pouvant être identiques ou différents,

30 un groupe benzimidazol-2-yle ou 4,5,6,7-tétrahydrobenzimidazol-2-yle éventuellement substitué en position 1 par un groupe alkyle de 1 à 6 atomes de carbone ou par un groupe cycloalkyle, le noyau phényle de l'un des groupes benzimidazole cités précédemment pouvant être substitué en outre par un atome de fluor ou un groupe méthyle

35 ou trifluorométhyle, un groupe imidazo[2,1-b]thiazol-6-yle, imidazo[1,2-a]pyridin-2-yle, 5,6,7, 8-tétrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yle, imidazo[4,5-b]pyridin-2-yle, imidazo[4,5-c]pyridin-2-yle, imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yle, imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yle, purin-8-yle, imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yle, imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yle ou imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yle,

40 un groupe pyridyle ou

45 un groupe imidazolyle, éventuellement fixé en position 1 par un groupe alkyle ou benzyle par l'intermédiaire d'un atome de carbone, qui peut en outre être substitué dans le squelette carboné par un groupe alkyle,

50 R_3 représente un groupe alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe cycloalkyle de 3 à 5 atomes de carbone et R_4 représente un groupe carboxyle ou 1H-tétrazolyle, et leurs sels avec des acides ou des bases inorganiques ou organiques,

55 où, sauf indication contraire, une partie alkyle citée précédemment peut contenir dans chaque cas 1 à 3 atomes de carbone et une partie cycloalkyle citée précédemment peut contenir dans chaque cas 3 à 7 atomes de carbone.

2. Benzimidazoles de formule générale I selon la revendication 1

où

40 R_1 représente un atome de chlore, un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou un groupe trifluorométhyle, R_2 représente un groupe alkyléne-imino à 5, 6 ou 7 chaînons dans lequel un groupe méthylène est remplacé par un groupe carbonyle ou sulfonyle,

45 un groupe maléimido éventuellement mono- ou disubstitué par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou par un groupe phényle, les substituants pouvant être identiques ou différents,

50 un groupe benzimidazol-2-yle ou 4,5,6,7-tétrahydrobenzimidazol-2-yle éventuellement substitué en position 1 par un groupe alkyle de 1 à 6 atomes de carbone ou par un groupe cycloalkyle, le noyau phényle de l'un des groupes benzimidazole cités précédemment pouvant être substitué en outre par un atome de fluor ou un groupe méthyle

55 ou trifluorométhyle, un groupe imidazo[2,1-b]thiazol-6-yle, imidazo[1,2-a]pyridin-2-yle, 5,6,7, 8-tétrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yle, imidazo[4,5-b]pyridin-2-yle, imidazo[4,5-c]pyridin-2-yle, imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yle, imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yle, purin-8-yle, imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yle, imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yle ou imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yle,

60 un groupe pyridyle ou

65 un groupe imidazol-4-ylesubstitué en position 1 par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou par un groupe benzyle, qui peut en outre être substitué dans le squelette carboné par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone,

70 R_3 représente un groupe alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe cycloalkyle de 3 à 5 atomes de carbone et R_4 représente un groupe carboxyle ou 1H-tétrazolyle,

et leurs sels avec des acides ou des bases inorganiques ou organiques.

3. Benzimidazoles de formule générale I selon la revendication 1 où
 R₁ représente un groupe méthyle ou un atome de chlore,
 R₂ représente un groupe alkylène-imino à 5, 6 ou 7 chaînons dans lequel un groupe méthylène est remplacé par un groupe carbonyle ou sulfonyle,

5 un groupe maléimido éventuellement mono- ou disubstitué par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou par un groupe phényle, les substituants pouvant être identiques ou différents,
 un groupe benzimidazol-2-yle ou 4,5,6,7-tétrahydrobenzimidazol-2-yle éventuellement substitué en position 1 par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, le noyau phényle de l'un des groupes benzimidazole cités précédemment pouvant être substitué en outre par un atome de fluor, un groupe imidazo[1,2-a]pyridin-2-yle, 5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yle ou imidazo[2,1-b]thiazol-6-yle ou
 10 un groupe imidazol-4-ylesubstitué en position 1 par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone,
 R₃ représente un groupe alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe cycloalkyle de 3 à 5 atomes de carbone et R₄ représente un groupe carboxyle ou 1H-tétrazolylique, et leurs sels avec des acides ou des bases inorganiques ou organiques.

15

4. Benzimidazoles de formule générale I selon la revendication 1 suivants:

(a) acide 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényl-2-carboxylique,

(b) 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

20 (c) 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(butanesultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

(d) acide 4'-[[2-n-butyl-6-(2,3-diméthylmaléimino)-4-méthyl-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényl-2-carboxylique,

(e) acide 4'-[(2-cyclopropyl-4-méthyl-6-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-méthyl]-biphenyl-2-carboxylique,

25 (f) acide 4'-[(2-n-propyl-4-méthyl-6-(1-méthyl-5-fluorobenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-méthyl]-biphényl-2-carboxylique,

(g) 4'-[(2-n-propyl-4-méthyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

(h) acide 4'-[(2-n-propyl-4-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-méthyl]-biphényl-2-carboxylique,

30 (i) 4'-[(2-n-propyl-4-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

(j) 4'-[(2-n-propyl-4-chloro-6-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

35 (k) acide 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényl-2-carboxylique,

(l) 4'-[[2-éthyl-4-méthyl-6-(butanesultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

(m) 4'-[[2-n-butyl-4-méthyl-6-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

40 (n) acide 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényl-2-carboxylique,

(o) 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

(p) 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

45 (q) acide 4'-[(2-n-propyl-4-méthyl-6-(1-méthyl-6-fluorobenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-méthyl]-biphényl-2-carboxylique et

(r) acide 4'-[(2-éthyl-4-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-méthyl]-biphényl-2-carboxylique,

50 et leurs sels avec des acides ou des bases inorganiques ou organiques.

5. Acide 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényl-2-carboxylique et ses sels avec des acides ou des bases inorganiques ou organiques.

55 6. Acide 4'-[(2-éthyl-4-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-méthyl]-biphényl-2-carboxylique et ses sels avec des acides ou des bases inorganiques ou organiques.

7. Sels physiologiquement acceptables des composés selon au moins l'une des revendications 1 à 6 avec des acides

ou des bases inorganiques ou organiques.

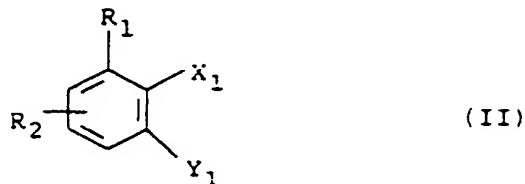
8. Médicament contenant un composé selon au moins l'une des revendications 1 à 6 ou un sel physiologiquement acceptable selon la revendication 7 outre éventuellement un ou plusieurs supports et/ou diluants inertes.

5 9. Utilisation d'un composé selon au moins l'une des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament à effet antagoniste de l'angiotensine.

10 10. Procédé de préparation d'un médicament selon la revendication 8 caractérisé en ce que, par voie non chimique, un composé selon au moins l'une des revendications 1 à 7 est incorporé dans un ou plusieurs supports et/ou diluants inertes.

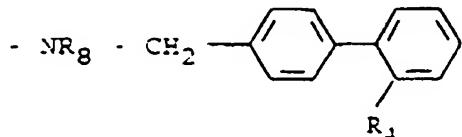
11. Procédé de préparation des benzimidazoles selon les revendications 1 à 7 caractérisé en ce que

15 a) un composé de formule générale



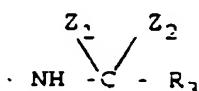
où

R₁ et R₂ sont définis comme dans les revendications 1 à 6, l'un des restes X₁ et Y₁ représente un groupe de formule générale



et l'autre des restes X₁ et Y₁ représente un groupe de formule générale

40



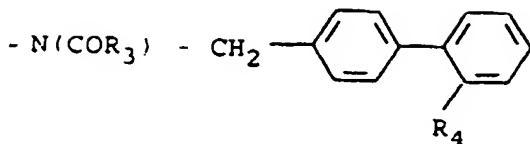
où

R₃ et R₄ sont définis comme dans les revendications 1 à 6, R₈ représente un atome d'hydrogène ou un groupe R₃CO où R₃ est défini comme indiqué précédemment,

Z₁ et Z₂, qui peuvent être identiques ou différents, représentent des groupes amino éventuellement substitués ou

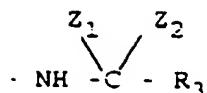
des groupes hydroxyle ou mercapto éventuellement substitués par des groupes alkyle inférieurs ou

Z₁ et Z₂ représentent, ensemble un atome d'oxygène ou de soufre, un groupe imino éventuellement substitué par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, un groupe alkylènedioxy ou alkylènedithio de 2 ou 3 atomes de carbone dans chaque cas, l'un des restes X₁ et Y₁ devant toutefois représenter un groupe de formule générale



ou

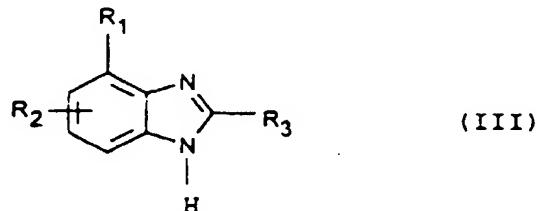
10



est cyclisé et un N-oxyde correspondant éventuellement ainsi obtenu est réduit ou

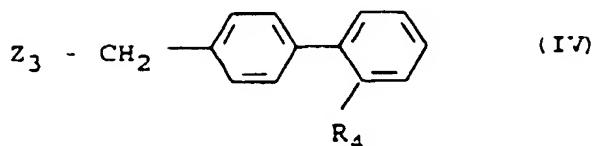
20

b) un benzimidazole de formule générale



où

35 R_1 à R_3 sont définis comme dans les revendications 1 à 6 est mis à réagir avec un composé du biphenyle de formule générale



où

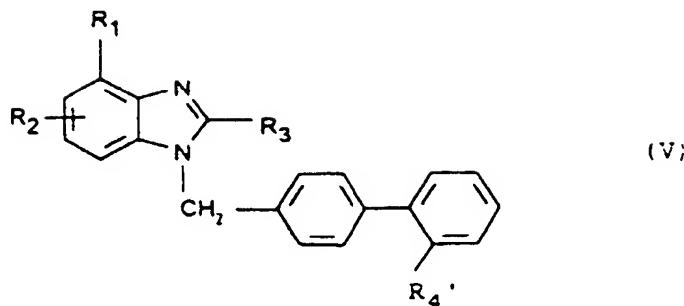
45 R_4 est défini comme dans les revendications 1 à 6 et

Z_3 représente un groupe partant nucléophile

ou

50 c) pour la préparation d'un composé de formule générale I où R_4 représente un groupe carboxyle, un composé de formule générale

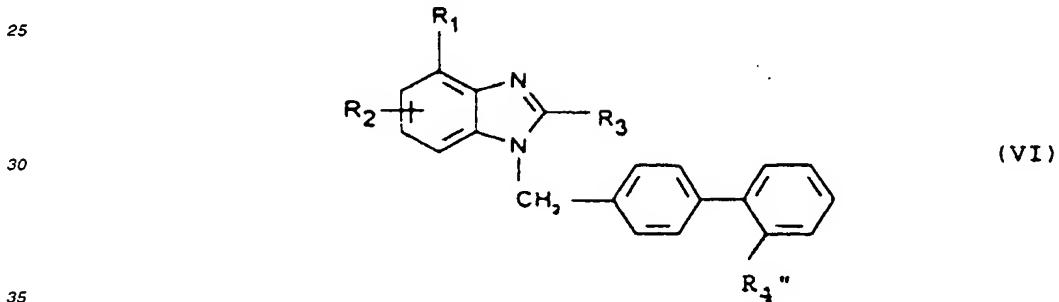
55



15 où

R₁ à R₃ sont définis comme dans les revendications 1 à 6 et
R₄ représente un groupe convertible en un groupe carboxyle par hydrolyse, thermolyse ou hydrogénolyse
est converti en un composé carboxylé correspondant ou

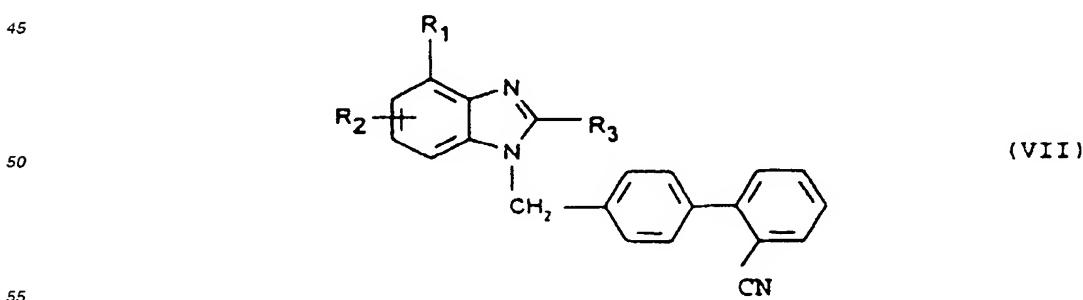
20 d) pour la préparation d'un composé de formule générale I où R₄ représente un groupe 1H-tétrazolyle, un
composé de formule générale



où

R₁, R₂ et R₃ sont définis comme dans les revendications 1 à 6 et R_{4"} représente un groupe 1H-tétrazolyle
protégé par un reste protecteur en position 1 ou 3 est clivé ou

40 e) pour la préparation d'un composé de formule générale I où R₄ représente un groupe 1H-tétrazolyle, un
composé de formule générale

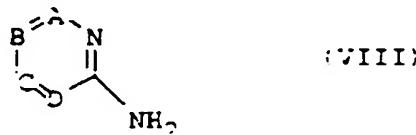


où

R₁ à R₃ sont définis comme dans les revendications 1 à 6 est mis à réagir avec l'acide azothydrique ou ses sels

ou

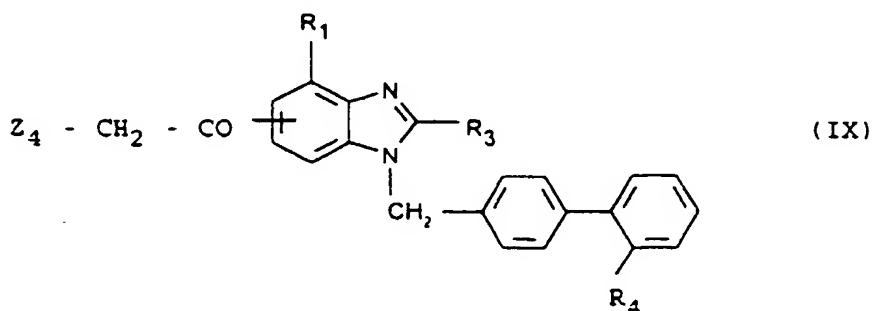
5 f) pour la préparation de composés de formule générale I où R₂ représente l'un des groupes imidazo[1,2-a]pyridin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yle, imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yle, imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yle ou imidazo[2,1-b]thiazol-6-yle cités dans les revendications 1 à 6, un composé de formule générale



ou

15 l'un des restes A, B, C et D représente un groupe méthine éventuellement substitué par un groupe méthyle ou un atome d'azote et

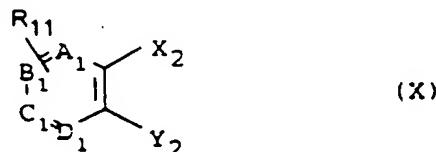
20 les autres restes parmi les restes A, B, C et D représentent des groupes méthines ou A et B représentent chacun un groupe méthine et le groupe -C=D représente un atome de soufre, est mis à réagir avec un composé de formule générale



ou

30 R₁, R₃ et R₄ sont définis comme dans les revendications 1 à 6 et Z₄ représente un groupe partant nucléophile comme un atome d'halogène, par exemple un atome de chlore ou de brome, ou

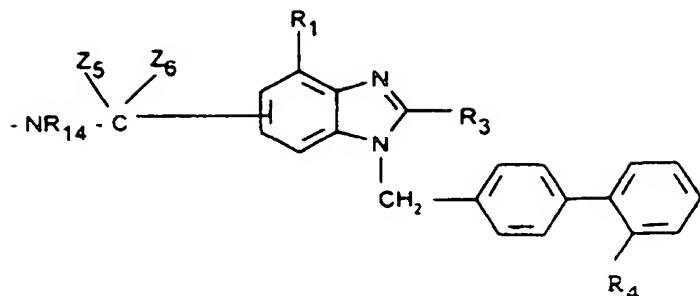
35 g) pour la préparation de composés de formule générale I où R₂ représente l'un des groupes benzimidazol-2-yle, imidazo[4,5-b]pyridin-2-yle, imidazo[4,5-c]pyridin-2-yle, imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yle, imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yle, imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yle ou purin-8-yle cités dans les revendications 1 à 6, un composé de formule générale



ou

50 zéro, un ou deux des restes A₁, B₁, C₁ et D₁ représentent un atome d'azote et

55 les autres restes parmi les restes A₁, B₁, C₁ et D₁ représentent des groupes méthine et R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou de fluor, un groupe méthyle ou trifluorométhyle, l'un des restes X₂ et Y₂ représente un groupe R₁₃-NH et l'autre des restes X₂ et Y₂ représente un groupe de formule générale



15 où R_1 , R_3 et R_4 sont définis comme dans les revendications 1 à 6,
l'un des restes R_{13} et R_{14} représente un atome d'hydrogène et
l'autre des restes R_{13} et R_{14} représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle de 1 à 6 atomes de carbone
ou un groupe cycloalkyle de 3 à 7 atomes de carbone,

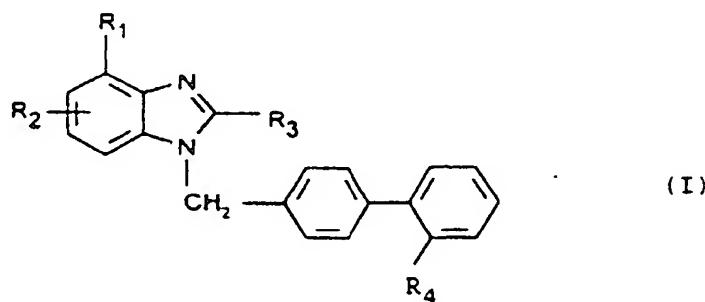
20 Z_5 et Z_6 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent des groupes amino éventuellement substitués
ou des groupes hydroxyle ou mercapto éventuellement substitués par des groupes alkyle inférieurs ou
 Z_5 et Z_6 représentent, ensemble un atome d'oxygène ou de soufre, un groupe imino éventuellement substitué
par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, un groupe alkylènedioxy ou alkylènedithio de 2 ou 3 atomes
de carbone dans chaque cas, est cyclisé et un N-oxyde correspondant éventuellement obtenu est réduit
et un composé ainsi obtenu est éventuellement hydrolysé ensuite et

25 si nécessaire, un reste protecteur utilisé pendant les réactions a) à g) pour la protection de groupes réactifs
est clivé et/ou
si nécessaire, un mélange d'isomères ainsi obtenu est résolu en ses isomères et/ou un composé de formule
générale I ainsi obtenu est converti en son sel, en particulier pour l'utilisation pharmaceutique en son sel
physiologiquement acceptable avec un acide ou une base inorganique ou organique.

30

Revendications pour les Etats contractants suivants : ES, GR, PT

1. Benzimidazoles de formule générale

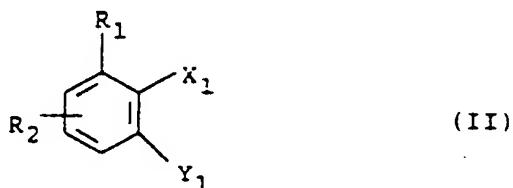


où

50 R_1 représente un atome de fluor, de chlore ou de brome, un groupe alkyle, cycloalkyle, fluorométhyle, difluoromé-
thyle ou trifluorométhyle,
 R_2 représente un groupe alkyléne-imino ou alcénylène-imino à 5, 6 ou 7 chaînons éventuellement substitué par
un ou deux groupes alkyle ou par un groupe tétraméthylène ou pentaméthylène, dans lequel un groupe méthylène
est remplacé par un groupe carbonyle ou sulfonyle,

55 un groupe maléimido éventuellement mono- ou disubstitué par un groupe alkyle ou phényle, les substituants pou-
vant être identiques ou différents,
un groupe benzimidazol-2-yle ou 4,5,6,7-tétrahydrobenzimidazol-2-yle éventuellement substitué en position 1 par
un groupe alkyle de 1 à 6 atomes de carbone ou par un groupe cycloalkyle, le noyau phényle de l'un des groupes

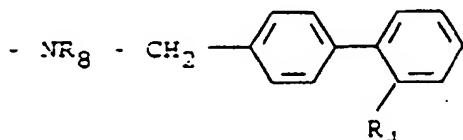
a) un composé de formule générale



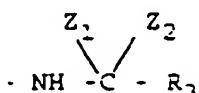
ou

R_1 et R_2 sont définis comme au début.

30 l'un des restes X_1 et Y_1 représente un groupe de formule générale



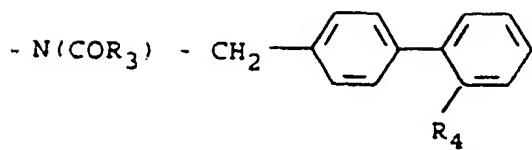
et l'autre des restes X_1 et Y_1 représente un groupe de formule générale



où

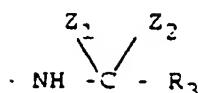
R_2 et R_1 sont définis comme au début.

50 R_3 et R_4 sont définis comme ci-dessus.
 R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe R_3CO où R_3 est défini comme indiqué précédemment, Z_1 et Z_2 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent des groupes amino éventuellement substitués ou des groupes hydroxyle ou mercapto éventuellement substitués par des groupes alkyle inférieurs ou Z_1 et Z_2 représentent, ensemble un atome d'oxygène ou de soufre, un groupe imino éventuellement substitué par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, un groupe alkylénedioxy ou alkylénedithio de 2 ou 3 atomes de carbone dans chaque cas, l'un des restes X_1 et Y_1 devant toutefois représenter un groupe de formule générale



ou

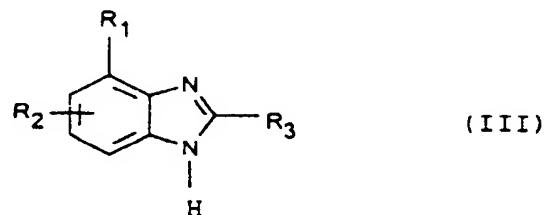
10



est cyclisé et un N-oxyde correspondant éventuellement ainsi obtenu est réduit ou

b) un benzimidazole de formule générale

20

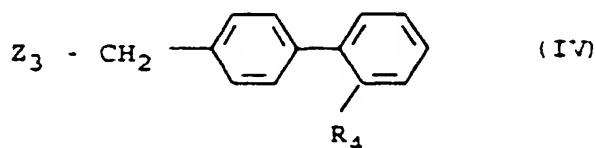


30

où

R_1 à R_3 sont définis comme au début, est mis à réagir avec un composé du biphenyle de formule générale

35



40

où

R_4 est défini comme au début et

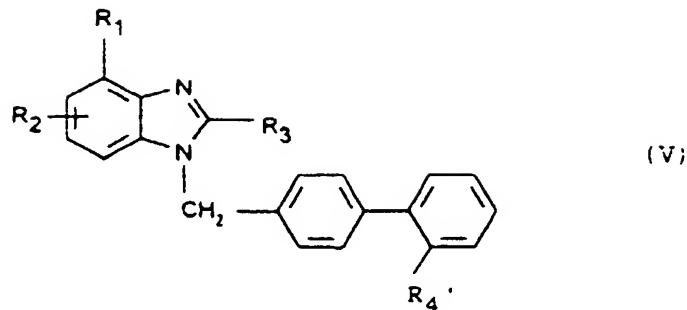
Z_3 représente un groupe partant nucléophile

45

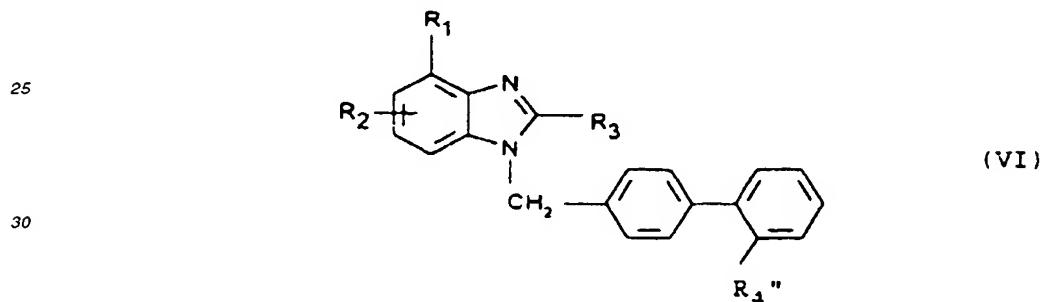
c) pour la préparation d'un composé de formule générale I où R_4 représente un groupe carboxyle, un composé de formule générale

50

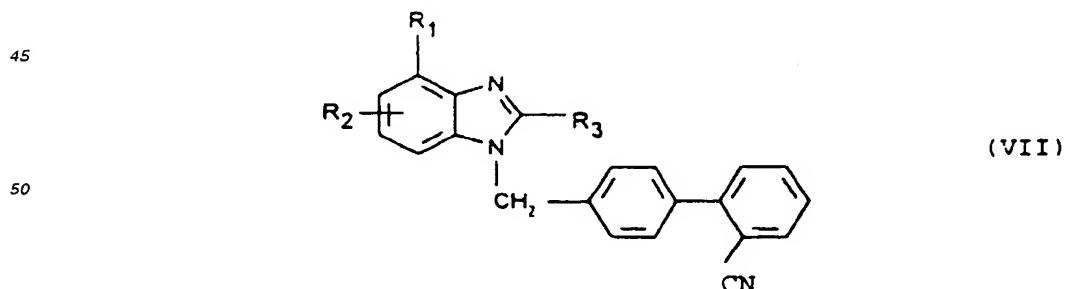
55



où

R₁ à R₃ sont définis comme au début etR_{4'} représente un groupe convertible en un groupe carboxyle par hydrolyse, thermolyse ou hydrogénolyse est converti en un composé carboxylé correspondant oud) pour la préparation d'un composé de formule générale I où R₄ représente un groupe 1H-tétrazolylique, un reste protecteur d'un composé de formule générale

où

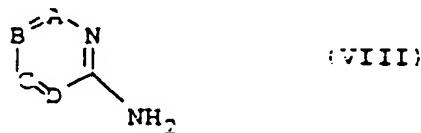
R₁, R₂ et R₃ sont définis comme au début et R_{4'} représente un groupe 1H-tétrazolylique protégé par un reste protecteur en position 1 ou 3 est clivé oue) pour la préparation d'un composé de formule générale I où R₄ représente un groupe 1H-tétrazolylique, un composé de formule générale

où

R₁ à R₃ sont définis comme au début et mis à réagir avec l'acide azothydrique ou ses sels ou

f) pour la préparation de composés de formule générale I où R₂ représente l'un des groupes imidazo[1,2-a]pyridin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yle, imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yle, imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yle ou imidazo[2,1-b]thiazol-6-yle cités au début, un composé de formule générale

5



10

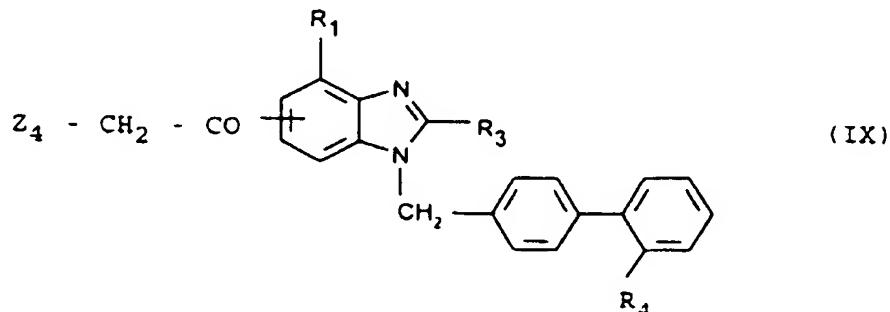
ou

l'un des restes A, B, C et D représente un groupe méthine éventuellement substitué par un groupe méthyle ou un atome d'azote et

15

les autres restes parmi les restes A, B, C et D représentent des groupes méthines ou A et B représentent chacun un groupe méthine et le groupe -C=D représente un atome de soufre, est mis à réagir avec un composé de formule générale

20



30

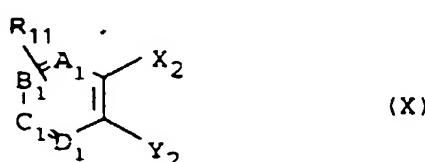
82

35

R_1 , R_3 et R_4 sont définis comme au début et Z_4 représente un groupe partant nucléophile comme un atome d'halogène, par exemple un atome de chlore ou de brome, ou

g) pour la préparation de composés de formule générale I où R₂ représente l'un des groupes benzimidazol-2-yle, imidazo[4,5-b]pyridin-2-yle, imidazo[4,5-c]pyridin-2-yle, imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yle, imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yle, imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yle ou purin-8-yle cités au début, un composé de formule générale

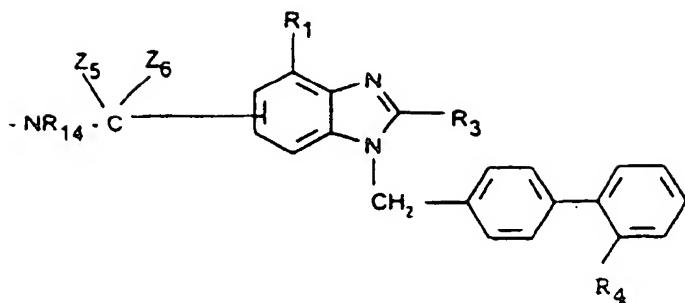
10



50

94

zéro, un ou deux des restes A_1 , B_1 , C_1 et D_1 représentent un atome d'azote et les autres restes parmi les restes A_1 , B_1 , C_1 et D_1 représentent des groupes méthine et R_{11} représente un atome d'hydrogène ou de fluor, un groupe méthyle ou trifluorométhyle, l'un des restes X_2 et Y_2 représente un groupe $R_{13}\text{-NH}$ et l'autre des restes X_2 et Y_2 représente un groupe de formule générale



15 où R_1 , R_3 et R_4 sont définis comme au début,
l'un des restes R_{13} et R_{14} représente un atome d'hydrogène et
l'autre des restes R_{13} et R_{14} représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle de 1 à 6 atomes de carbone
ou un groupe cycloalkyle de 3 à 7 atomes de carbone,
20 Z_5 et Z_6 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent des groupes amino éventuellement substitués
ou des groupes hydroxyle ou mercapto éventuellement substitués par des groupes alkyle inférieurs ou
 Z_5 et Z_6 représentent, ensemble un atome d'oxygène ou de soufre, un groupe imino éventuellement substitué
par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, un groupe alkylénedioxy ou alkylénedithio de 2 ou 3 atomes
de carbone dans chaque cas, est cyclisé et un N-oxyde correspondant éventuellement ainsi obtenu est réduit
et un composé ainsi obtenu est éventuellement hydrolysé ensuite et
25 si nécessaire, un reste protecteur utilisé pendant les réactions a) à g) pour la protection de groupes réactifs
est clivé et/ou
si nécessaire, un mélange d'isomères ainsi obtenu est résolu en ses isomères et/ou un composé de formule
générale I ainsi obtenu est converti en son sel, en particulier pour l'utilisation pharmaceutique en son sel
physiologiquement acceptable avec un acide ou une base inorganique ou organique.

30

2. Benzimidazoles de formule générale I selon la revendication 1 où

R_1 représente un atome de chlore, un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou un groupe trifluorométhyle,
 R_2 représente un groupe alkylén-imino à 5, 6 ou 7 chaînons dans lequel un groupe méthylène est remplacé par
un groupe carbonyle ou sulfonyle,

35 un groupe maléimido éventuellement mono- ou disubstitué par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou
par un groupe phényle, les substituants pouvant être identiques ou différents,
un groupe benzimidazol-2-yle ou 4,5,6,7-tétrahydrobenzimidazol-2-yle éventuellement substitué en position 1 par
40 un groupe alkyle de 1 à 6 atomes de carbone ou par un groupe cycloalkyle, le noyau phényle de l'un des groupes
benzimidazole cités précédemment pouvant être substitué en outre par un atome de fluor ou un groupe méthyle
ou trifluorométhyle, un groupe imidazo[2,1-b]thiazol-6-yle, imidazo[1,2-a]pyridin-2-yle, 5,6,7,8-tétrahydro-imidazo
[1,2-a]pyridin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yle, imidazo[4,5-b]pyridin-2-yle, imidazo[4,5-c]pyridin-2-yle, imida
zo[1,2-c]pyrimidin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yle, imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yle, purin-8-yle, imidazo[4,5-b]-
pyrazin-2-yle, imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yle ou imidazo-[4,5-d]pyridazin-2-yle,
un groupe pyridyle ou

45 un groupe imidazol-4-yle substitué en position 1 par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou par un groupe
benzyle, qui peut en outre être substitué dans le squelette carboné par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de
carbone, R_3 représente un groupe alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe cycloalkyle de 3 à 5 atomes
de carbone et R_4 représente un groupe carboxylique ou 1H-tétrazoyle, et leurs sels avec ces acides ou ces bases
50 inorganiques ou organiques, en particulier leurs sels physiologiquement acceptables, préparés selon la revendi
cation 1.

3. Benzimidazoles de formule générale I selon la revendication 1 où

R_1 représente un groupe méthyle ou un atome de chlore,

R_2 représente un groupe alkylén-imino à 5, 6 ou 7 chaînons dans lequel un groupe méthylène est remplacé par
un groupe carbonyle ou sulfonyle,

un groupe maléimido éventuellement mono- ou disubstitué par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou
par un groupe phényle, les substituants pouvant être identiques ou différents,
un groupe benzimidazol-2-yle ou 4,5,6,7-tétrahydrobenzimidazol-2-yle éventuellement substitué en position 1 par

un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, le noyau phényle de l'un des groupes benzimidazole cités précédemment pouvant être substitué en outre par un atome de fluor, un groupe imidazo[1,2-a]pyridin-2-yle, 5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yle ou imidazo[2,1-b]thiazol-6-yle ou un groupe imidazol-4-yle substitué en position 1 par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone,

5 R₃ représente un groupe alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe cycloalkyle de 3 à 5 atomes de carbone et R₄ représente un groupe carboxyle ou 1H-tétrazolylique, et leurs sels avec des acides ou des bases inorganiques ou organiques, en particulier leurs sels physiologiquement acceptables, préparés selon la revendication 1.

4. Benzimidazoles de formule générale I préparés selon la revendication 1 suivants:

10 (a) acide 4'--[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényl-2-carboxylique,

(b) 4'--[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

15 (c) 4'--[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(butanesultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

(d) acide 4'--[[2-n-butyl-6-(2,3-diméthylmaléimino)-4-méthyl-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényl-2-carboxylique,

20 (e) acide 4'--[[2-cyclopropyl-4-méthyl-6-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényl-2-carboxylique,

(f) acide 4'--[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(1-méthyl-5-fluorobenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényl-2-carboxylique,

25 (g) 4'--[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

(h) acide 4'--[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényl-2-carboxylique,

30 (i) 4'--[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

(j) 4'--[[2-n-propyl-4-chloro-6-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

35 (k) acide 4'--[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényl-2-carboxylique,

(l) 4'--[[2-éthyl-4-méthyl-6-(butanesultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

40 (m) 4'--[[2-n-butyl-4-méthyl-6-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

(n) acide 4'--[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényl-2-carboxylique,

45 (o) 4'--[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

(p) 4'--[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

(q) acide 4'--[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(1-méthyl-6-fluorobenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényl-2-carboxylique et

50 (r) acide 4'--[[2-éthyl-4-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényl-2-carboxylique,

et leurs sels avec des acides ou des bases inorganiques ou organiques, en particulier leurs sels physiologiquement acceptables.

45 5. Acide 4'--[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényl-2-carboxylique et ses sels avec des acides ou des bases inorganiques ou organiques, en particulier ses sels physiologiquement acceptables, préparés selon la revendication 1.

50 6. Acide 4'--[[2-éthyl-4-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényl-2-carboxylique et ses sels avec des acides ou des bases inorganiques ou organiques, en particulier ses sels physiologiquement acceptables, préparés selon la revendication 1.

55 7. Procédé de préparation d'un médicament caractérisé en ce que, par voie non chimique, un composé selon au moins l'une des revendications 1 à 6 est incorporé dans un ou plusieurs supports et/ou diluants inertes.